

FACULTÉ DE MEDECINE

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DU CENTRE ANTI-CANCÉREUX DE MONTPELLIER (P^r GRYNFELTT)

LE CHONDRIOME

ET SON COMPORTEMENT

DANS LES CELLULES DES TUMEURS MALIGNES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

le 17 Novembre 1934

PAR

Pierre MAURY

Né le 23 Décembre 1910

Elève de l'École du Service de Santé Militaire.

Ancien Externe des Hôpitaux.

Moniteur de Travaux pratiques d'Anatomie pathologique.

Diplômé d'Hygiène.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. GRYNFELTT, Professeur	<i>Président.</i>
		TURCHINI, Professeur.....	} <i>Juges.</i>
		AIMES, agrégé.....	
		GRANEL, agrégé	

MONTPELLIER

LIBRAIRIE A. CARIAS

11, rue Jacques-Cœur, 11

1934

Le Chondriome

et son comportement dans les cellules des tumeurs malignes

FACULTÉ DE MÉDECINE

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DU CENTRE ANTI-CANCÉREUX DE MONTPELLIER (P^r GRYNFELTT)

LE CHONDRIOME

ET SON COMPORTEMENT

DANS LES CELLULES DES TUMEURS MALIGNES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

le 17 Novembre 1934

PAR

Pierre MAURY

Né le 23 Décembre 1910

Elève de l'École du Service de Santé Militaire.

Ancien Externe des Hôpitaux.

Moniteur de Travaux pratiques d'Anatomie pathologique.

Diplômé d'Hygiène.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. GRYNFELTT, Professeur	<i>Président.</i>
		TURCHINI, Professeur.....	} <i>Juges.</i>
		AIMES, agrégé.....	
		GRANEL, agrégé	

MONTPELLIER
LIBRAIRIE A. CARIAS
11, rue Jacques-Cœur, 11

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE, asses.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique ..	GIRAUD
Clinique médicale	VIRE
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doyen
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge..	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, VALLOIS, FORGUE,
ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE

Chargés de Cours Complémentaires

Anatomie	MM. LAUX
Histologie	GRANEL
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	JANBON
	BAUMEL
	VIDAL
	LAUX
	COLL DE CARRERA
	GRANEL
	CARRERE



Examineurs de la Thèse

MM. GRYNFELTT, professeur; président	AIMES, agrégé.
TURCHINI, professeur.	GRANEL, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES GRANDS'PARENTS

A MON PERE

A MA MERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRYNFELTT

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TURCHINI

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AIMES

AGRÉGÉ DE CHIRURGIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRANEL

AGRÉGÉ D'HISTOLOGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Au seuil de nos études médicales, notre pensée reconnaissante va à tous nos maîtres et plus particulièrement à ceux qui nous ont guidé et conseillé dans notre carrière.

M. le Professeur Grynfeldt, qui a su nous intéresser à l'étude de l'anatomie pathologique et qui après nous avoir accueilli dans son laboratoire, n'a pas cessé de nous prodiguer ses conseils et ses marques de sympathie. Par ailleurs, il nous a donné le sujet de notre thèse, il en a suivi pas à pas la rédaction avec un dévouement et une compétence dont il était seul capable, ayant été un des premiers à étudier les formations du cytoplasme.

MM. les Professeurs Turchini, Aimes et Granel qui nous ont toujours accueilli avec bienveillance et nous ont aidé de leurs conseils éclairés et de leurs encouragements et qui, aujourd'hui, nous ont fait le très grand honneur de faire partie de notre jury de thèse.

Nous ne saurions oublier ici, MM. les Professeurs Villard, Lamarque, Roux, ainsi que M. le médecin lieutenant-colonel Augé et MM. les médecins commandants Cazalas et Jary, dans les services desquels nous sommes heureux d'avoir pu poursuivre notre externat et qui, en toute occasion, nous ont donné des preuves de l'intérêt qu'ils nous portaient.

Nos remerciements vont aussi à MM. les Professeurs Massabuau, Riche, Lapeyre, Lamarque, Roux et Aimes,

qui nous ont reçu très aimablement dans leurs services hospitaliers ou dans leurs cliniques, et à l'obligeance desquels nous devons d'avoir pu poursuivre cette étude, grâce aux pièces biopsiques ou opératoires qu'ils nous ont données.

Nous ne pouvons passer sous silence tout ce que nous devons à MM. les docteurs Guibert, Harant et Broussy, qui nous ont toujours aidé de leurs conseils. Qu'ils veuillent bien accepter nos sentiments de sincère reconnaissance.

Que les chefs militaires du service de santé soient également assurés de notre respectueuse déférence et de notre dévouement. Ces sentiments, nous les exprimons d'une manière spéciale à l'égard de M. le médecin colonel Stitelet, directeur du service de santé de la XVI^e région, de M. le médecin lieutenant-colonel Enjalbert, médecin-chef des salles militaires de l'hospice mixte de Montpellier, de MM. les médecins commandants Cazalas, Stefanini, Goudet, Alquier, médecins traitants des salles militaires.

D'autres que nos maîtres, nous ont prodigué leurs appuis et leurs encouragements au cours de nos études, ce sont nos parents et nos amis, qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre affection.

INTRODUCTION

Avant d'entreprendre l'étude du chondriome dans les cellules cancéreuses, nous avons pensé qu'il était indispensable de montrer l'importance de cette formation intracytoplasmique, dans le fonctionnement cellulaire. Aussi, dans un premier chapitre, nous avons entrepris de résumer les connaissances acquises jusqu'à ce jour, sur le chondriome des cellules vivantes. Au cours d'un historique, très incomplet sans doute, nous étudierons successivement : la morphologie, les variations morphologiques, la constitution chimique, la structure physico-chimique, le rôle et le fonctionnement du chondriome dans les cellules normales. L'importance des travaux qui paraissent tous les jours sur cette formation et l'opinion formelle de certains auteurs qui font du chondriome une des parties les plus actives de la cellule, permettent d'apprécier l'intérêt de cette étude et de comprendre pourquoi les anatomo-pathologistes ont étudié les variations morphologiques de cette formation dans les cellules cancéreuses, avec l'espoir de recueillir quelques renseignements sur leur biologie.

C'est dans notre deuxième chapitre, que nous abordons l'étude du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes. Dans la première partie de ce chapitre, nous avons analysé les travaux qui ont été publiés sur cette question. Nous avons d'abord vérifié l'existence de ces formations dans les cellules néoplasiques et ensuite les

modifications morphologiques qu'elles peuvent présenter, et nous les avons groupées sous trois chefs principaux : qualitatives, topographiques, quantitatives, de façon à pouvoir apprécier dans une vue d'ensemble, les modifications les plus souvent observées. Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous donnons les résultats de nos observations personnelles et nous essayons, en confrontant les résultats obtenus par les divers observateurs, avec les recherches de contrôle que nous avons entreprises, de déduire quelques données générales relatives au comportement du chondriome, aux diverses étapes de l'évolution des cellules cancéreuses et à leur signification au point de vue de la biologie générale de ces cellules.

CHAPITRE PREMIER

LE CHONDRIOME DANS LES CELLULES NORMALES

I. Historique

C'est Meves qui, en 1907, désigna sous le nom de chondriome un ensemble de formations figurées du cytoplasme qui avaient été signalées avant lui et décrites sous les noms les plus variés.

Déjà en 1886 Altmann, dans de remarquables recherches, avait mis en évidence dans le cytoplasme, au moyen d'une technique spéciale, des grains isolés ou en chaînettes, des filaments, des bâtonnets etc., qu'il appela *granula*, filaments végétatifs ou bioblastes, ce terme ayant pour but d'indiquer qu'il les considérait comme des particules vivantes. Il reprenait en cela une idée qui avait eu jadis son heure de célébrité par les controverses qu'elle souleva et qui avait été formulée par Béchamp et Estor de Montpellier, vers 1860, qui avaient cru trouver dans les « microzymas » des particules élémentaires douées de vie, et qui, ainsi que le reconnaît Martin Heindehain, 1907, doivent être considérés comme les véritables fondateurs de la « théorie granulaire » du cytoplasme. Ces recherches passèrent assez inaperçues car l'attention des cytologistes était attirée du côté du noyau, en raison du rôle important que paraissaient jouer ses éléments constitutifs dans le mécanisme de l'hérédité et les techniques employées pour mettre

en valeur les structures nucléaires étaient peu propres à conserver celles qui nous intéressent dans le cytoplasme. Toutefois certains auteurs avec des moyens d'investigation fort simples mettaient en évidence des formations cytoplasmiques importantes. Strasburger en 1893 groupait sous le vocable de « kinoplasma » les formations astériennes entrant dans la constitution du fuseau au cours de la caryocinèse et Boveri distinguait l'archoplasme qui enveloppait le centre cellulaire. Peu après les élèves de Prenant, P. et M. Bouin et Garnier (1898) différenciaient par les colorants nucléaires des filaments basaux auxquels ils donnaient le nom d'ergas-toplasme et auxquels ils attribuaient un rôle important dans la sécrétion. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces formations.

Mais en 1898, Benda, grâce à de nouvelles méthodes retrouve les formations décrites par Altmann et en même temps qu'il attirait l'attention sur l'importance de leur rôle physiologique il mettait en valeur l'importance du cytoplasme. Il créait une nouvelle nomenclature pour désigner les grains isolés ou « mitochondries » les chaînettes de grains ou « chondriomites »; dès ce moment Benda accorde un rôle prépondérant aux mitochondries dans l'activité cellulaire : avec Meves, Duesberg, Sjöwall il les considère comme des « biomères », soulignant par cette dénomination l'importance de ces formations.

A partir de ce moment, tous les biologistes s'intéressent à l'étude du cytoplasme en se plaçant à des points de vue différents suivant qu'ils sont : botanistes, zoologistes, physiologistes ou cliniciens. Ils compliquent la terminologie, ce qui rend encore plus difficile cette étude (Cowdry). C'est ainsi que Meves en 1907 crée le terme de chondrioconte » pour désigner les filaments mitochondriaux et celui de « chondriosomes » pour dési-

gner les diverses formations de l'appareil mitrochondrial qui pour lui devient « le chondriome ». En 1910 il propose les termes de « plastosomes » pour désigner des formations mitrochondriales dans lesquelles il distingue les « plastochondries » forme granulaire et les « plastochontes » formes en filament et en bâtonnets.

Le nombre et la complexité des méthodes employées amenèrent certains auteurs à penser qu'il s'agissait de formations artificielles ou artefacts créées de toute pièce par l'action des réactifs. Arnold en 1907 réfuta cette objection en croyant colorer le chondriome sur des cellules vivantes au moyen de rouge neutre mais il inaugurait ainsi la méthode des colorations vitales qui devait être si féconde dans la suite.

Dans une étude remarquable Prenant, en 1910, donnait aux mitochondries une place prépondérante parmi les formations cytoplasmiques qu'il réunissait sous le nom de « protoplasma supérieur ». Il soulignait les analogies des images ergastoplasmiques avec celle des mitochondries et il indiquait déjà que ce sont « des aspects différents d'un même formation soumise à des techniques différentes ». L'image mitrochondriale lui semble plus vraie parce qu'elle se voit à l'état vivant et qu'elle est plus précise sur les pièces colorées. Laguesse (1911) définit mieux, semble-t-il, les relations entre l'ergastoplasme et le chondriome. Pour lui l'ergastoplasme, tel que l'a créé Garnier est quelque chose de plus flou, et d'une acception plus large que le chondriome, car il est constitué par ce dernier, qui en forme le squelette, et par le protoplasme basal tout entier, ou tout au moins par sa partie la plus basophile qui entoure les groupes de chondriosomes.

L'importance du chondriome fut souligné par les recherches de Fauré-Frémiet et Schaeffer (1909) qui

ont déterminé la nature chimique de ses composants et fourni une explication intéressante de son fonctionnement et de son rôle. En même temps Renaut et Regaud soutiennent que les mitrochondries représentent des « électosomes », c'est-à-dire des corps capables de sélectionner les substances du cytoplasme et de les modifier pour en faire des produits de sécrétion. Ces divers points de vue ont été confirmés à l'heure actuelle dans ce qu'ils ont d'essentiel par les recherches physico-chimiques récentes, dont il sera question plus loin. Cet ensemble de travaux, a été l'objet d'une mise au point remarquable de Duesberg en 1912 qui a essayé d'en tirer une synthèse intéressante au point de vue de la biologie cellulaire. Ce travail marque en somme la fin de la période initiale des recherches sur le chondriome qui dans la suite fut soumis à une analyse très serrée de la part de tous les biologistes.

La question au fur à mesure qu'elle était plus fouillée se compliquait parce que Golgi dès 1898 au moyen de ses techniques d'imprégnation argentique avait mis en évidence dans le cytoplasme une formation d'aspect différent des figures chondriosomiques, sous forme d'un réseau qui lui valut le nom « d'apparato reticolare interno ». Contrairement à l'école de Golgi, Nussbaum (1913) pensait qu'il s'agissait de corps isolés auxquels A. Perroncito donnait le nom de dictyosomes qui, d'après Gatenby (1919) constituerait avec l'archoplasme chromophile un véritable « complexe de Golgi ». Pensa en 1919 maintient la conception primitive de Golgi et Morelle (1925) considère que les cordons et filaments ne sont qu'une substance particulière apparaissant comme une sorte d'enclave dans le cytoplasme (Parat).

La connaissance de ces faits complique la question du

chondriome. D'autre part en effet, Meves, Von Durne, Popoff lui rattachent le réseau de Golgi et Duesberg (1912) à la suite des travaux de Fañanas et de Fauré-Frémiet pensait qu'il y avait un lien génétique entre ces deux formations. Mais les recherches de A. Perroncito (1911), Nussbaum (1913), de Cowdry (1912-1914), de Cajal (1915), de Hirschler (1918), de Gatenby (1919) tendent à montrer que l'appareil de Golgi et le chondriome sont deux formations essentiellement différentes par leurs propriétés chimiques, physiques et fonctionnelles. Et Duboscq et Grassé (1933) s'appuient sur plusieurs réactions cytochimiques pour affirmer que l'homologue de l'appareil de Golgi chez les flagellés, le parabasal, et l'appareil de Golgi des cellules sexuelles des métazoaires, sont des lipoprotéïdes, mais distincts du chondriome.

Plus récemment Parat (1928) d'accord avec Bensley, Guilliermond et Mangenot pensent que le vacuome de Dangeard formation intra-cytoplasmique qui se colore par le rouge neutre et formé le plus souvent de vacuoles individualisées peut revêtir des formes réticulées rappelant l'appareil de Golgi. Ayant démontré avec Bergeot (1925) l'absence de lipoïdes dans le système vacuolaire, il pense avec Painlevé (1925) que la réduction de l'argent et de l'osmium (métaux dont on s'est servi pour caractériser l'appareil de Golgi) se produit dans les cloisons intervacuolaires au niveau de lipoïdes diffus ou d'éléments mitochondriaux, s'appuyant sur l'opinion de Fauré-Frémiet et Karpowa pour qui les dictyosomes ne sont que des chondriosomes (partie chromophile) entourant une vacuole (partie chromophobe de Gatenby). En établissant l'existence d'une « zone de Golgi » formée du vacuome entouré de lipoïdes et de chondriosomes, Parat (1928) cherche à expliquer les diverses descriptions de l'appareil de

Golgi et ses relations génétiques avec le chondriome. Pour lui il n'y a que deux formations intra-cytoplasmiques : le chondriome et le vacuome. Celui-ci est bien caractérisé par sa coloration élective par le rouge neutre et par sa constitution chimique ; il ne renferme jamais de lipoïdes qui s'accumulent tout autour de lui diffus ou sous forme de chondriosomes et on y trouve un mélange de protéines et d'hydrates de carbone, ce qui d'après Parat permet d'expliquer les synthèses qui se produisent à l'intérieur des cellules.

II. Morphologie du chondriome

A quelques exceptions près, tels les chondriocontes de la cellule des tubes contournés du rein (Regaud, Policard) ou les cellules intestinales d'*ascaris* (Giroud) les mitochondries exigent l'emploi de méthodes spéciales pour être étudiées avec fruit et c'est avec raison que Coudry conseille l'emploi comparatif de plusieurs techniques au cours des recherches sur le chondriome. Il est bien entendu que les tissus à étudier doivent être prélevés et fixés immédiatement au moment de la mort, ou après l'extirpation chirurgicale ; il faut éviter dans les fixateurs l'emploi de l'alcool, chloroforme, éther, acide acétique, qui exercent une action nocive sur le chondriome. On emploie comme fixateurs soit des mélanges osmiés de Altmann, Benda, Meves, Champy, Maxinow, Benoit où l'acide osmique est associé dans des proportions variables à des bichromates ou à l'acide chromique auxquels Benoit ajoute le bichlorure de mercure et le nitrate d'urane, soit les mélanges bichromatés de Regaud ou de Dubreuil, soit le formol ou le mélange de Tupa (formol, bichromate de K et nitrate d'urane).

Pour insolubiliser ces lipoïdes, on soumet les pièces

à une postchromisation prolongée (Regaud, pendant plusieurs semaines; Dietrich-Parat, 12 à 48 heures). On peut se contenter d'une fixation au formol suivie d'une postchromisation variable (Regaud) ou d'un mordantage de Gough et Fulton au biacétate de mercure et à l'acide acétique. On peut alors soumettre les pièces aux alcools et aux hydrocarbures dont l'emploi est indispensable pour l'inclusion. On termine la coloration par la méthode d'Altmann (picrofuchisine) de Benda (sulfalizarinate de soude) de Regaud (hématoxyne ferrique)

Il est sans doute avantageux comme le veut Cowdry de comparer les résultats obtenus par ces méthodes avec les colorations dites vitales, obtenues au moyen du violet de gentiane (von Lavalette Saint-Georges) du violet dahlia (Henneguy) du bleu de crésy brillant (Giaccio) du brun Bismarck (Fauré Fremiet), du bleu de méthylène (Turchini, Champy), mais il ne faut pas oublier toutefois que les colorants vitaux sont toxiques pour les cellules et que le vert Janus, qui paraît être la coloration de choix, ne tarde pas à altérer les chondriosomes : les chondriocontes s'épaississent irrégulièrement et se résolvent en chapelets de petites sphères creuses (Giroud, 1925). Par contre, la fixation des mitochondries par des coagulants puissants les modifie très peu, mais le mordantage exercé par la postchromisation peut suivant sa durée être favorable ou défavorable à la mise en évidence du chondriome; c'est ainsi que Giroud (1925) fait remarquer qu'avec un chromage faible les mitochondries se colorent plus intensément que le cytoplasme, tandis qu'avec des chromages plus prolongés les chondriosomes ne se détachent plus sur un cytoplasme aussi colorable qu'eux.

Les chondriosomes peuvent revêtir deux formes fon-

damentales : 1° Forme granulaire ou mitochondries (Benda); ces grains ne dépassent guère 1 μ de diamètre et sont souvent plus petits; 2° Forme en bâtonnets rectilignes ou flexueux ou chondrioconte de Meves. Les formes « en chapelets » que Benda a appelées « chondriomites » sont secondaires et peuvent résulter soit de la transformation moniliforme des bâtonnets soit du groupement en série le long des filaments du cytoplasme des formes granulaires. Il en est vraisemblablement de même de la forme vésiculeuse observée par Duesberg dans l'ovocyte du lapin et qui serait constituée par l'accumulation d'une substance achromatique avec un cortex chromatique. Il en est de même des structures globulaires ou réticulées décrites par Meves et Stephan; de l'allongement en boyau de Duesberg ou de la forme en lame aplatie de Meves. Ces divers aspects sont difficiles à séparer des plastes que Guilliermond range d'ailleurs parmi les éléments du chondriome.

La répartition du chondriome dans le cytoplasme est variable, tantôt il est diffus et ses éléments sont répartis dans toute la masse du corps cellulaire, tantôt il est localisé et alors il peut être polarisé au niveau du pôle excrétoire de la cellule par exemple, ou aux deux pôles de la cellule comme on le voit dans la cellule intestinale (Champy); d'autres fois il s'accumule autour du noyau. A l'heure actuelle Parat distingue deux variétés de chondriome, le chondriome cellulaire proprement dit sans orientation déterminée, et le chondriome péri-vacuolaire d'une composition chimique différente localisé dans la « zone de Golgi » à la périphérie des vacuoles qui pour Parat constituent le vacuome et qu'il identifie à l'appareil réticulaire de Golgi.

On a essayé au cours de ces dernières années de préciser la valeur de la masse mitochondriale par rapport

à la masse du cytoplasme. Thurlow suivi de quelques auteurs se contente de dénombrer les mitochondries par unité de surface. Rasmussen en 1921 a utilisé les méthodes volumétriques imaginées par Jackson et plus récemment Cowdry (1927) a défini le rapport mitochondrio-cytoplasmique dont l'étude est des plus intéressantes. Pour Cowdry, les mitochondries interviennent dans le fonctionnement cellulaire et leur action est en rapport avec leur surface, il paraît donc logique qu'il ait pu évaluer le fonctionnement d'une cellule au moyen d'un rapport qui tient compte de la surface mitochondriale exprimé en μ^2 par rapport à 100 μ^3 de protoplasme. Il a étudié ainsi avec du Noüy (1927) la cellule pancréatique et avec Cowell (1927) celle du tube urinaire. Sur des coupes très fines de pièces fixées au Regaud et soigneusement différenciées, il évalue les surfaces mitochondriales et les volumes du cytoplasme sur des dessins exécutés à la chambre claire. Le rapport mitochondrio-cytoplasmique est obtenu en divisant la surface mitochondriale en μ^2 et en divisant par le volume du cytoplasme en μ^3 et en multipliant par 100. Au niveau du tube rénal Cowdry évalue ce rapport à 192 pour la partie proximale du tube contourné, 144,44 pour la partie distale, 60,11 pour la branche descendante du tube de Henle et 138 pour la branche ascendante.

II. Modifications morphologiques du chondriome

L'aspect du chondriome est excessivement variable; il dépend, tout d'abord de l'organe ou du tissu étudié, des techniques employées, et surtout de l'état fonctionnel des cellules, ces deux dernières conditions témoignent d'une sensibilité très grande du chondriome

aux modifications physico-chimiques du milieu cellulaire. Les réactions mitochondriales se traduisent d'après Cowdry par trois groupes de modifications : qualitatives, quantitatives et topographiques.

1° *Modifications qualitatives.* — a) La plus répandue est la dislocation des filaments en granules, elle peut n'être qu'une altération déterminée par une faute de technique qu'on doit toujours éviter. Les observations de Bang et Sjövall (1916) sont des plus suggestives puisqu'ils ont observé que les chondriocentes des cellules hépatiques de grenouille se renflent et se fragmentent au contact des solutions hypotoniques, transformations qui sont réversibles, puisque au contact de solutions hypertoniques ils reprennent leurs formes normales. Guilhaumon (1917) a noté des transformations du même ordre avec fragmentation des chondriocentes et vacuolisation des fragments, chez les végétaux, mais il n'a pu constater le retour à l'état normal. D'autre part les travaux de Tswett ont permis à certains auteurs de soutenir l'hypothèse d'une membrane semi-perméable (Giroud, 1925).

E. Grynfeldt et J. Euzière (1912), E. Grynfeldt (1917), ont constaté la vacuolisation du chondriome des plexus choroïdes chez les animaux saignés, fait confirmé par de Harven (1917) chez les blessés de guerre ayant succombé à de grandes hémorragies. Au contraire, dans les circonstances normales la grande majorité des cellules des plexus choroïdes sont remplies de chondriocentes longs et flexueux perpendiculaires à la surface des cellules. Ils admettent que la mort par hémorragie entraîne une hypersécrétion des plexus, alors qu'un violent traumatisme détermine un choc qui inhibe les centres nerveux et diminue ou retarde cette sécré-

tion. Les injections de pilocarpine qui activent la sécrétion des plexus provoquent une vacuolisation profonde de leur chondriome.

Ultérieurement Smith et Rettie (1925) ont trouvé que les mitochondries de certaines parties des tubes rénaux, du myocarde et autres tissus sont fragmentées après une anesthésie générale, ce qui, pour eux, expliquerait les désordres qui suivent l'administration d'éther et de chloroforme. De même l'inanition, l'intoxication phosphorée et d'autres états pathologiques entraînent des modifications semblables. Les conditions cytoplasmiques compatibles avec le type des chondriosomes filamenteux peuvent donc être modifiées par une multitude d'agents. On ne peut donc considérer ces changements comme spécifiques, pas plus qu'on ne peut préciser si les agents exercent leur action directement sur les mitochondries, ou s'ils agissent par l'intermédiaire du cytoplasme en provoquant des phénomènes d'interréactions. Pour Cowdry (1926) cette dernière interprétation est la plus vraisemblable.

b) Une modification inverse en quelque sorte est l'agglutination des mitochondries, c'est-à-dire la fusion des chondriosomes du genre de celles que Champy a constatées dans la cellule intestinale lorsqu'elle rentre dans la phase de repos. De même Meves, Duesberg, Cowdry admettent la fusion des mitochondries en des corps plus volumineux, observation réalisée par Cowdry sur des cellules vivant dans un milieu confiné. Meves (1907) a décrit la formation d'un réseau mitochondrial dans les spermatocytes de certains hyménoptères. Chaves et Laguesse (1901) auraient vu des anastomoses mitochondriales dans les cellules pancréatiques; mais Giroud ne les a jamais retrouvées. Guilliermond (1917) a constaté de même l'accolement de plusieurs chondriosomes,

de même R. et H. Lewis (1915) sur des cultures de tissu *in vitro* ont assisté à la soudure des chondriosomes donnant des formes ramifiées et des réseaux d'une durée très limitée pour se séparer ensuite (Giroud, 1925). Baratt en 1913 a noté la fusion des mitochondries dans les cellules hépatiques au cours de la dégénérescence pigmentaire : les mitochondries agglutinées prennent une couleur noire brunâtre et formeraient ainsi les grains de pigments caractéristiques. De même Scott en 1916 a observé dans un cas d'empoisonnement par le phosphore l'agglutination des mitochondries suivie d'une transformation grasseuse.

c) Dans d'autres cas les mitochondries peuvent individuellement se transformer en gouttelettes : elles disparaissent en subissant la dégénérescence grasseuse. Giroud (1925) en faisant agir la chaleur sur le chondriome a noté l'apparition dans le protoplasme de nombreuses gouttelettes lipoides colorables d'une façon intense par le Ciaccio mais non colorables par les colorants mitochondriaux. Fauré-Frémiot (1910) obtient la vésiculation des mitochondries soumises à l'action de la soude et R. et H. Lewis (1915) par le moyen de vapeurs acides. Les mitochondries apparaissent donc comme très sensibles aux modifications de l'équilibre ionique du milieu.

Il est intéressant de noter que la sensibilité des mitochondries varie énormément d'une cellule à l'autre, celles des cellules glandulaires réagissent beaucoup plus que celles des cellules nerveuses. En effet, l'extrême fatigue ne les modifie pas, et Strongmann (1917) et Mac Cann (1918) trouvèrent que dans la poliomyélite expérimentale on trouvait les formes filamenteuses habituelles même lorsqu'il se produit une chromatolyse des corps de Nissl. Marinesco et Tupa (1922), à la suite

de leurs expériences sur la section des axones, concluent que les mitochondries sont une des formations les plus résistantes. Cependant Ma (1925) a montré leurs altérations dans le béribéri (Cowdry, 1926).

d) Les mitochondries peuvent entrer en solution et finalement disparaître, c'est le phénomène de la chondriolyse qu'on rencontre dans beaucoup de lésions. Policard (1912) a constaté que les chondriosomes du tube contourné sont détruits si on les soumet pendant 30 minutes à une température de 38° à 58°. Cowdry (1926) sur de jeunes racines note la disparition des chondriocentes après 3 heures d'étuve à 42°. Il persiste encore quelques granules qui disparaissent à 45° pendant 30 minutes. Weber (1921) note la disparition du chondriome dans les cellules nerveuses du triton au voisinage de 0° (Giroud). Ces modifications de forme entraînent donc des modifications quantitatives du genre de celles que nous allons étudier maintenant.

II. Modifications quantitatives. — Les variations dans le nombre des mitochondries et dans la densité des masses mitochondriales sont très difficiles à apprécier parce qu'il faut les distinguer des artefacts. D'abord la fixation n'est pas uniforme, d'où des images de moins en moins complètes à mesure que l'on observe des cellules de plus en plus profondes et moins bien fixées. De plus il est très difficile d'obtenir des différenciations homogènes, de sorte que les parties les plus différenciées peuvent passer pour moins riches qu'elles le sont en réalité. De même les variations d'épaisseur peuvent produire des illusions du même ordre. Il faut tenir compte aussi, dans les observations basées sur l'apparence générale des coupes, que les cellules glandulaires changent sans cesse de volume d'où il résulte qu'il est

fort difficile de comparer de petites cellules qui viennent de sécréter avec des cellules volumineuses chargées de leurs produits où le nombre des mitochondries peut ne pas avoir varié (Cowdry, 1926). Les études de Jackson Rasmussen et Cowdry permettent, ainsi que nous l'avons vu, d'établir un rapport mitochondriocytoplasmique et par suite une évaluation plus précise des modifications quantitatives.

Si les cas où il est possible de noter une diminution dans la masse du chondriome sont assez fréquents, il est plus rare de noter son augmentation. Goetsch (1916) et Bolt (1924) la signalent dans certains états de la glande thyroïde. (Homans (1915) la note dans les flots de Langerhans au cours de certains diabètes et Policard dans le foie après administration de phoridzine. Romeis et Torraca en 1914 dans la régénération des tissus. Banat t(1913) trouve que dans les états anémiques les chondriosomes des cellules du tube contourné du rein sont plus visibles que dans les conditions normales parce que leurs dimensions augmentent ainsi que leur colorabilité, fait qui est peut-être en rapport avec leur rôle dans l'élimination de l'hémoglobine.

III. Modifications topographiques. — Ce sont les plus intéressantes à étudier car elles résultent rarement de fautes de technique. Ainsi E. Grynfeltt et R. Lafont (1921) ont montré que dans l'intoxication expérimentale du lapin par le sulfonal, il se produisait au niveau des cellules rénales et hépatiques une transformation des chondriocontes en mitochondries, et dans le foie une margination des mitochondries, groupées à la périphérie du corps cellulaire en une bordure irrégulière, presque continue. Ils pensent qu'il s'agit de mouvements passifs déterminés par les interr réactions du chondriome et de la

substance toxique, aboutissant à la fixation du poison ou à l'élaboration de substances antitoxiques qui le neutralisent. Il est en effet difficile d'expliquer ces déplacements. Pour certains les mitochondries seraient absolument passives et leurs déplacements seraient dus à des phénomènes d'absorption de liquides (Weed, 1923). Dans les plexus choroïdes on sait que dans les conditions normales les mitochondries se meuvent entre le voisinage immédiat du noyau et la partie la plus périphérique du cytoplasme, mouvement qui est à rapprocher de celui de l'appareil de Golgi dans les cellules glandulaires observé par Turchini (1927) et par d'Agata (1910).

La topographie du chondriome est-elle modifiée au cours de la caryocinèse ? Certains auteurs admettent qu'il se dispose en manière de revêtement autour du fuseau. achromatique. Pour Perroncito (1910) pendant la figure de couronne les chondriosomes se disposent radialement en séries linéaires entre les dictyosomes, mais il ne peut préciser quelle est la disposition qui commande l'autre, il suppose que l'appareil réticulaire donne le signal de la division en se divisant lui-même d'une façon rappelant celle de la caryocinèse, mais il ne peut indiquer si les dictyosomes et les mitochondries se divisent, ou s'ils passent par moitié dans les cellules filles.

Cependant pour Fauré Frémiet (1905) R. et H. Lewis (1915) la division par allongement et étranglement est la plus fréquente. La division longitudinale est plus discutée : Hoven (1910) a observé des chondriococtes accolés dans le pancréas du lapin, mais il ne peut préciser s'il s'agit d'une division ou d'un accolement. Luna (1911) aurait constaté l'épaississement des mitochondries dans l'épithélium pigmenté de la rétine puis leur transformation en un anneau étiré dont les deux branches se séparent pour donner deux fins chondriococtes.

Ce mode de division admis par Giglio Tos, Granata, Lewitsky paraît être très rare, mais non impossible (Giroud, 1925).

IV. Constitution chimique du chondriome.

A l'heure actuelle le plus grand nombre d'auteurs admettent que les mitochondries sont des complexes protéo-lipoidiques. Regaud émit cette hypothèse à la suite de ses études sur la spermatogénèse. où il avait démontré que les mitochondries étaient détruites par les solvants des corps gras et se coloraient comme les lipoides, il en conclut qu'elles représentaient une partie du cytoplasme de forme variable imprégnée d'une substance lipoidique.

Dans la suite, de nombreux auteurs et en particulier Fauré-Frémiet, Mayer, Schaeffer et Rathery ont institué des recherches méthodiques pour déterminer la nature des lipoides entrant dans la constitution des mitochondries. Ils ont défini la série des réactions microchimiques qui servent à les mettre en évidence et ils ont recherché des corps de composition connue se comportant comme elles vis-à-vis des réactifs. Quatre groupes de réaction ont été utilisés.

1^o *Groupe.* — Insolubilisation des mitochondries par les métaux lourds (platine, urane). Or on sait que la précipitation par les métaux lourds des corps complexes comme les phosphatides a pour effet de rendre ces corps acides et de favoriser ainsi leur coloration par les couleurs basiques (Thierfelder).

2^e *Groupe.* — Oxydation des mitochondries par les méthodes d'Altmann, Benda, Regaud, Sjövall qui uti-

lisent soit l'acide osmique, soit l'acide chromique et le plus souvent un mélange des deux. Mayer, Schaeffer et Rathery ont étudié le processus au cours de la fixation par les liquides chromo-osmiques sur le chondriome de la cellule hépatique. Ils ont constaté que dans un premier temps il se produisait une hydrolyse des lipoïdes avec formation d'acides gras libres, augmentation de l'acidité et de l'indice d'iode (l'iode pouvant être fixé par les acides gras non saturés). Dans un second temps il y avait oxydation des doubles liaisons et diminution de l'indice d'iode, les mitochondries renfermeraient donc des acides gras non saturés.

Cependant, Prenant a constaté que l'acide osmique se fixait sur les mitochondries mais ne les colorait pas, il fallait faire agir un corps réducteur tel que le pyrogallol et Mulon (1904) a démontré que cette réduction était due à la présence de doubles liaisons dans les corps gras colorés. D'après cela; l'absence de réduction spontanée du peroxyde d'osmium par les chondriosomes permettrait de conclure que ceux-ci sont constitués plutôt par des combinaisons lipoïdiques dans lesquelles l'acide gras est un acide saturé ou bien que s'il n'est pas saturé il occupe une faible place dans le complexe (Giroud, 1925)

Saytzeff, Gruszner, Albitzki, Hazura ont pratiqué trois séries d'expériences pour contrôler l'action des oxydants sur les corps gras.

a) Ils appliquent divers oxydants à des acides gras en émulsion dans l'albumine, après oxydation ces corps prennent toutes les colorations des mitochondries.

b) Ils préparent des dioxyacides résultant de l'oxydation des acides gras non saturés (ac. oléique, ac. érucique, ac. brassidique, ac. linoléique, ac. ricinoléique); ces acides prennent les colorants vitaux.

c) Ils ont généralisé la méthode d'oxydation en se

servant des persels et de l'eau oxygénée, la coloration des mitochondries est alors élective. Ils concluent à la présence dans les mitochondries d'acides gras non saturés à l'état libre ou combiné.

3^e Groupe. — Etude du processus de coloration par les colorants vitaux. D'après Fauré-Fremiet, les colorants vitaux et en particulier le violet dahlia et le brun Bismarck teintent plus fortement les acides gras non saturés que les saturés et les graisses neutres (Giroud, 1925). Or, Cowdry (1927) utilisant le vert Janus constate que les mitochondries prennent d'abord une coloration bleu-vert qui par réduction devient rose et ensuite incolore. Il semblerait donc que les mitochondries sont constituées par des acides non saturés qui prennent bien les colorants vitaux et qui se décolorent lorsque les doubles liaisons sont saturées. De même Parat (1928) montre que le vert Janus injecté vitalement est réduit en rose et ne colore jamais le chondriome, mais il suffit d'extraire les tissus de l'organisme et de les exposer à l'air pour obtenir la réoxydation au niveau des mitochondries. Le bleu de méthylène serait réduit par le cytoplasme et ne colorerait jamais le chondriome et Parat explique les résultats obtenus par Turchini au moyen du bleu de méthylène, sur les cellules rénales et cartilagineuses, par ce phénomène de réoxydation. Pour lui le fixateur de Turchini ne fait qu'oxyder le chondriome. Ce dernier serait donc réducteur, car les acides gras posséderaient des doubles liaisons.

4^e Groupe. — Méthode de détection des corps gras. Par la méthode de Ciaccio on colorerait d'après Kawamura l'acide oléique, l'oléate de soude, la céphaline, mais non la sphingomyéline, la phrénosine, la cholesté-

térine et ses éthers. La méthode de Smith Dietrich donnerait, toujours d'après Kawamura, des laques d'hématoxyline avec les phosphatides, les cérébrosides, la choline, les acides gras et les savons.

Fauré-Fremiet en 1910 est arrivé à extraire par l'alcool des ovules d'ascaris préalablement traités par l'acétone un phosphatide qu'il considère comme le constituant des chondriosomes. Mais ce phosphatide correspondant à tous les lipoides cellulaires insolubles dans l'acétone renferme en plus des lipoides mitochondriaux les lipoides masqués dans le cytoplasme et qui ne sont pas négligeables (Giroud, 1923).

De l'ensemble de ces recherches il semble donc que les mitochondries renferment de nombreux constituants lipoidiques, probablement non saturés, dans des proportions variables ce qui explique les variations des réactions des mitochondries d'une cellule à l'autre lorsqu'on utilise plusieurs méthodes de fixation et de coloration.

La présence d'un support albuminoïde semble établie par les observations de nombreux auteurs qui, au moyen des techniques ordinaires utilisant des fixateurs détruisant les corps gras, arrivent à colorer les mitochondries.

D'ailleurs pour Prenant et Turchini (1918) c'est la durée de fixation qui est importante plutôt que le fixateur.

De plus les techniques argentiques de Golgi, de Cajal, d'Achucarro modifiée par Del Rio Hotega permettent d'observer les mitochondries et cependant ces méthodes n'insolubilisent pas les lipoides. Il en est de même pour les méthodes qui utilisent le sublimé qui d'après Rudolph, fixe très bien le chondriome.

Les recherches de Fauré-Frémiot, Cowdry, A. Meyer Giroud, ont prouvé la nature protéinique des mitochon-

dries. Girougetudie le chondriome des cellules intestinales de l'*ascaris canis* qu'il fixe par l'alcool méthylique. Ce chondriome se colore très bien par l'hématoxyline, mais si on applique après une telle fixation la technique de Ciaccio on ne peut mettre en évidence la présence de lipoïdes si on fait agir sur des pièces ainsi fixées, l'alcool, le chloroforme, l'éther, le sulfure de carbone, les chondriosomes restent intacts, ils ne renferment donc plus de corps gras. Giroud effectue ensuite les réactions pour mettre en évidence les albuminoïdes. La réaction de Millon est positive et indique la présence de tyrosine, la réaction xanthoprotéique montre la présence d'acides à groupes phénylés, enfin la réaction de l'encre de Derrien et Turchini permet de colorer le chondriome — or cette dernière est une des plus caractéristiques des albuminoïdes.

Les mitochondries sont donc formées d'un complexe lipoïde et albuminoïde. Regaud (1909) pense que les lipoïdes imprègnent le protoplasme d'une façon complète. A. Mayer et Schaeffer (1909) pensent qu'il se forme des complexes colloïdaux. Giroud (1925) à la suite des observations de Policard (1909) qui admet que les chondriosomes sont formés d'une couche corticale fortement colorée et d'une partie centrale de coloration plus faible pense qu'en vertu du principe de Gibbs-Thomson, les lipoïdes se portent à la surface des chondriosomes pour abaisser la tension superficielle.

V. Structure physico-chimique des chondriosomes

Certains auteurs ont attribué aux chondriosomes une structure cristalline. D'autres avec Hekma, Möller, Giesberg les considèrent comme des filaments colloïdaux. Mais pour Della Valle (1912) cette hypothèse ne semble

pas conciliable avec les figures chondriosomiques, car les filaments colloïdaux, fibrineux, élastiques, collagènes forment des systèmes continus à l'inverse des chondriosomes.

Prenant, A. Mayer, Schaeffer et Rathery, Fauré-Frémiet admettent que les chondriosomes sont des éléments liquides, mais d'une grande viscosité. Cette hypothèse qui explique les formes sphériques du chondriome est moins séduisante que celle des formes cylindriques ou filamenteuses, et cependant quelques expérimentateurs ont réalisé des formes semblables au moyen de divers liquides (Giroud, 1925).

Mais Della Valle (1912), dans une étude d'ensemble, signale la ressemblance des cristaux fluides de Lehman avec les chondriosomes. Les cristaux fluides de Lehmann ou liquides biréfringents, ou états mésomorphes de Friedel représentent un état spécial de la matière sous lequel peuvent se présenter diverses substances telles que : la choline, la cholestérine, l'oléate de cholestérine, le stéarate de cholestérine, la lécithine, la céphaline, la phrénosine, la sphingomyéline, l'oléate d'ammoniaque, les savons, l'azoxybenzoate d'éthyle. Ces substances d'après Lehmann (1922) donneraient par imbibition des formes myéliniques décrites par Virchow (1864) sur des nerfs dissociés dans l'eau, ces figures seraient des éléments cristallins non homogènes et on leur distinguerait un centre ou un axe isotrope et une partie externe anisotrope.

Löwschin (1913) admet que les chondriosomes sont des formes myéliniques. Quelques années après Giroud (1924), qui ne connaissait pas encore les travaux de Löwschin, émet la même hypothèse. En mettant de la lécithine dans l'eau et dans des solutions salines ou albumineuses Löwschin obtient des grains, des bâtonnets, des

filaments, des formes en haltères, des chapelets, dont certains ne seraient visibles qu'à l'immersion. Il les a fixés par le formol, l'acide osmique, l'acide chromique, les filaments forment alors des masses réticulées et il se demande si certains réseaux décrits par les histologistes n'auraient pas cette origine. L'acide acétique les dissout. Après fixation et coloration elles présentent une partie externe et une partie interne.

Giroud obtient des formes plus belles en utilisant l'imbibition d'extraits alcooliques de substances blanches, telle la moelle desséchée et pulvérisée. Les jeunes végétations détachées forment des bâtonnets de la forme et de la taille des chondriosomes; et il fait remarquer qu'ayant employé des substances grasses sans albumine il a obtenu par conséquent des formes myéliniques vraies. Ces formes myéliniques présentent en plus des caractères décrits par Löwschin la propriété de se colorer par le violet dahlia, le vert Janus, et d'autres colorants vitaux. Elles peuvent s'orienter sous l'action de diverses influences et en particulier dans les champs électriques les filaments poussent vers le pôle + (Lehmann, 1912). Elles peuvent se diviser longitudinalement ou transversalement. Les filaments s'allongent sans changer de diamètre et ils réagissent de la même façon que les chondriosomes aux forces extérieures.

Cependant Giroud (1925) fait remarquer que les formes myéliniques présentent quelques caractères importants qui les éloignent des chondriosomes, ces derniers ne sont pas biréfringents ne présentent pas cette structure lamellaire si caractéristique des formes myéliniques, et le plus souvent les mitochondries apparaissent homogènes et on ne peut mettre en évidence une partie externe et une partie interne, mais il pourrait se faire que cette structure ne soit pas visible du fait de la faible dimension des chondriosomes.

D'ailleurs de nombreux auteurs admettent la présence d'une membrane mitochondriale ou d'une substance corticale différente de la substance centrale. Fauré Fremiet (1910) avait constaté la présence d'une membrane lors de la vésiculation des mitochondries lorsque celles-ci sont en présence de liquides hypertoniques et quelques temps après Tswett montrait que mises en présence de liquides hypotoniques les mitochondries se vésiculaient ce qui faisait admettre par quelques auteurs la présence d'une membrane semi-perméable. Ramsden admet d'ailleurs la possibilité de la formation de pellicules à la surface de certains colloïdes homogènes et d'après les observations de Lehmann, Fisher et Quincke, qui ont vu se former une cavité dans une masse colloïde qui gonflait, il y a lieu d'admettre une hétérogénéité dans des masses en apparence homogène (Giroud, 1925). De même il est possible que les mitochondries présentent une hétérogénéité physique par accumulation de substances lipoïdes à la surface dans le but d'abaisser la tension superficielle suivant le principe de Gibbs-Thomson, Policard (1909) fournit une observation très intéressante, en décolorant lentement les mitochondries il arrive dans quelques cas à mettre en évidence une partie corticale colorée et un centre incolore.

Actuellement Cowdry (1926) admet l'existence d'une membrane mitochondriale, « l'interface ou surface film » qui permet d'expliquer un grand nombre des propriétés des mitochondries. Il fait remarquer que des membranes analogues existent dans toutes les cellules vivantes, et qu'elles sont indispensables aux phénomènes vitaux. Les mitochondries étant noyées dans le cytoplasme, la surface qu'elles offrent est plus grande que celle des membranes nucléaires ou cytoplasmiques; elles assureront donc des échanges plus abondants et

par conséquent seront les éléments les plus vivants de la cellule. Les variations du rapport lipo-protéinique des mitochondries que Regaud reconnaît depuis longtemps expliquent les résultats différents de l'absorption dans diverses variétés cellulaires. C'est probablement à des modifications de cet ordre que sont dues les variations de la tension superficielle qui entraînent des changements dans la position des agrégats mitochondriaux. Non seulement la composition de la membrane mitochondriale varie mais aussi l'épaisseur, une des plus frappantes propriétés sur laquelle on n'a pas insisté est la constance du diamètre des mitochondries ou des chondriocentes. Si on considère l'absorption du Janus vert qui est légèrement toxique on constate que dans les cellules vivantes ce colorant colorera les mitochondries à la concentration de 1 pour 500.000, ce qui signifie que le colorant venant au contact des mitochondries est concentré en un point qui permet de le voir dans une membrane de $0 \mu 5$, c'est-à-dire qu'il y a eu une concentration de plusieurs milliers de fois, s'il y a eu un agrandissement il est imperceptible (Cowdry).

Lorsqu'il se produit un relâchement des forces qui maintiennent l'épaisseur de la membrane, les filaments se résolvent en granules qui se gonflent et se désagrègent. Parfois sous l'effet des modifications qui se produisent dans la membrane, les mitochondries s'agglutinent, se fusionnent suivant la loi des moindres surfaces, il se produit probablement un relâchement de la tension superficielle.

Mais le fonctionnement de cette membrane ne dépend pas seulement de la constitution des mitochondries; il dépend aussi des propriétés du cytoplasme qui peuvent varier, c'est ce qu'a observé Giroud dans la cellule intestinale d'*Ascaris mégalocéphala*. Les chondriosomes étant très

longs le même filament peut se trouver en partie dans la zone homogène située au-dessous de la bordure en brosse et en partie dans le cytoplasme périnucléaire. On constate la résolution du chondriome en granulation dans la partie inférieure, alors que dans la zone homogène les chondriocotes persistent sous la forme de filaments.

L'hétérogénéité de la structure des chondriosomes semble donc admise par le plupart des histologistes, cependant Giroud (1925) n'admet pas que les chondriosomes soient des figures myéliniques, mais ils s'en rapprochent et comme elles, ils sont formés de molécules disposées régulièrement en couches parallèles autour d'un centre ou autour d'un axe.

VI. — Origine des mitochondries.

1° *Origine nucléaire.* — Pour Wassilieff les mitochondries dériveraient du nucléole. Pour Goldsmith, Popoff, elles auraient une origine nucléaire. Cette hypothèse permettrait de les assimiler aux chromidies qui sont des formations intracytoplasmiques dérivées de la chromatine du noyau. Or, si au point de vue morphologique il existe une ressemblance assez nette elle est de peu de valeur car ces éléments, filaments et granules, que l'on trouve dans les deux cas sont des formes banales dans les cellules de toute sorte. Quant aux arguments se rapportant aux affinités chimiques ils perdent de leur valeur, du fait qu'aucune couleur *électivement nucléaire* ne colore les chondriosomes (Milovidow, 1933). L'issue de la chromatine dans le protoplasme, dans les cellules sexuelles serait un argument en faveur de l'origine nucléaire des mitochondries, mais les chondriosomes sont déjà nombreux dans le cytoplasme au moment de l'expulsion de la chromatine (Perroncito, 1910).

2° *L'origine protoplasmique* est généralement admise, mais les opinions divergent. Pour les uns il s'agit d'une différenciation du protoplasme jusqu'à un certain point individualisé, pour les autres c'est une partie intégrante du protoplasme, la partie la plus noble. Enfin, suivant une suggestion intéressante, les mitochondries ne sont que du dentoplasme et on pourrait modifier leur quantité en soumettant les animaux en expériences à un traitement spécial (Perroncito). Cette idée a été reprise ensuite par Guthrie (1925), pour qui les mitochondries représenteraient l'équilibre de la cellule au point de vue du contenu lipide. C'est-à-dire que les lipides, qui sont en émulsion dans le cytoplasme, se combinent avec les protéines; si la transformation de la substance protéino-lipide n'est pas égale à sa formation une accumulation se produira et lorsque le cytoplasme sera saturé ils se précipiteront sous forme de mitochondries. Le degré de saturation serait pour Cowdry (1926) caractéristique du système cytoplasmique. ●

Enfin, les mitochondries peuvent être considérées comme des organes cellulaires constants, analogues aux chromosomes et qui se reproduiraient par division (Giglio-Tos, Granata, Lewitsky). Certains expérimentateurs seraient arrivés à cultiver des mitochondries (Hurst et Stony J. C. 1933), il est évident que dans ce cas l'hypothèse qui fait des mitochondries des organes cellulaires indépendants serait absolument confirmée.

Rôle et destinée du chondriome

Les histologistes qui ont étudié cette partie de la cellule attribuent au chondriome les rôles les plus divers. Benda (1898) lui accorde une fonction motrice, Koltzoff (1906) en fait un organe de soutien, Meves, à la suite

d'observations sur les cellules des feuilletts embryonnaires du poulet a supposé que les chondriocentes dont sont pourvues toutes les espèces de cellules myoblastes, neuroblastes, fibroblastes sont appelées à fournir dans la cellule adulte et différenciée les formations spécifiques de cette cellule (miofibrilles, neurofibrilles, etc.

A l'heure actuelle la plupart des biologistes lui accordent une part prépondérante dans la sécrétion. Van der Stricht en 1908 a vu la participation des mitochondries à la formation du vitellus. Regaud et Mawas (1909) ont montré la participation du chondriome, dans la sécrétion salivaire, au niveau de la glande sous-maxillaire, Hoven (1911) a étudié le rôle du chondriome dans les produits de sécrétion de la glande mammaire. Mulon en 1912 a montré le rôle des mitochondries dans la corticale surrénale.

L'opinion généralement admise est que le chondriome participe activement à l'élaboration par transformation de sa propre substance. Mlle Loyez (1909) avait observé chez les œufs de tuniciers la transformation intégrale des mitochondries en sphérules vitellines. Regaud et Mawas (1909) signalent qu'au début les grains de sécrétion font partie des filaments mitochondriaux et qu'ils se détachent secondairement. Dubreuil (1911) décrit la transformation directe des mitochondries et des chondriocentes en graisse dans les cellules adipeuses. Et Duesberg dans son remarquable travail de 1912 émet cette idée générale que dans les cellules des tissus adultes qui renferment des plastosomes, ceux-ci représentent des organites végétatifs dont le rôle principal consiste dans la sécrétion et la transformation du matériel fixé.

En 1913, E. Grynfeldt avait montré comment se comportait le chondriome dans l'élaboration des produits de sécrétion de la glande hypobranchiale d'un mollusque,

e *murex hunculus* : il remarqua que certains grains mitochondriaux groupés en chaînettes ou isolés étaient beaucoup plus gros que leurs voisins, leur affinité pour le violet cristal était beaucoup moindre et les plus gros apparaissaient colorés en jaune orangé entourés d'une coque violette, ensuite cette coque disparaissait et les petites boules se coloraient électivement par l'acide picrique d'où le nom de boules picriphiles qu'il leur avait donné. Il faisait remarquer la régularité de ces boules qui en s'accroissant changent de forme, mais qui ne se fusionnent jamais et il admettait que ces boules étaient capables d'opérer la synthèse de leur propre substance aux dépens des éléments du cytoplasme.

Les botanistes en particulier ont bien montré la transformation des mitochondries en grains de sécrétion. Maximow (1916) sur les racines d'une cucurbitacée, Mèves (1916) dans les bourgeons du *Tradescantia*, Alvarado (1918) sur le *Mnium cuspidatum*, ont retrouvé une suite convaincante de formes transitoires entre les mitochondries et les plastes.

Dans les cellules de la glande pelvienne du triton palmé, E. Grynfeldt (1921) a particulièrement étudié des stades sécrétoires analogues. La cellule au repos ne présente que de longs chondriocotes longitudinaux, légèrement flexueux, mais bientôt des renflements apparaissent à l'extrémité ou sur le trajet des chondriocotes, qui se résorbent ensuite dans l'intervalle des nodosités et l'on voit apparaître les corps en demi-lune ou en croissant. Ces corps sont constitués : 1° au centre d'une sphérule peu colorable par la méthode de Regaud, 2° tout autour une « coiffe » qui se colore par les méthodes mitochondriales et qui constitue sur un des hémisphères une pellicule très mince et sur l'autre une masse qui offre l'aspect d'un croissant. Plus tard seu-

lement la sphérule se dégage. Au moment de l'excrétion on trouve dans les tubes un contenu granuleux qui provient des corps à croissant évacués *in toto* : les sphérules forment les grains et les coiffes de consistance liquide la substance fondamentale. Parfois le corps à croissant subit une fonte totale intracytoplasmique et l'on trouve alors des cellules vacuolisées avec quelques chondriosomes sur les tractus intervacuolaires.

Cependant, ces derniers temps quelques observateurs ont émis l'hypothèse que le chondriome ne subissait pas de transformations. Déjà Champy en 1911 admettait que les substances élaborées se forment au contact des mitochondries et du cytoplasme, et Nageotte (1922) voulait faire jouer à ces organites le rôle de catalyseurs.

En 1928, M^e Parat a repris l'étude de la grande pelvienne du triton palmé, et introduisant dans les phénomènes de sécrétion la notion récente du vacuome, rectifie la conception de E. Grynfeldt (1921). Elle admet que les grains ne se forment pas, par transformation directe du chondriome mais par condensation du contenu des éléments du vacuome. Or, ces deux opinions ne paraissent pas contradictoires si on les rapproche du point de vue soutenu par Goormaghtigh (1926) qui fait de l'appareil de Golgi, homologue du vacuome pour Parat, une sorte de « creuset » où se passent une grande partie des réactions cellulaires, et où vont converger les substances issues du noyau ainsi que les substances grasses qui dérivent directement des mitochondries. D'ailleurs Konopacki (1927) a montré en étudiant les ovocytes de grenouille qu'il y avait deux variétés de chondriome : 1^o autour du noyau des chondriocentes qui se transforment intégralement en gouttelettes de graisse; 2^o au niveau de la périphérie des filaments qui vont donner

les plaquettes vitellines, et qui persistent sous forme d'écorce mitochondriale entourant le vitellus. Lorsque ce dernier est utilisé, on voit apparaître un croissant fuchsinophile, qui devient un chondrioconte, ce qui prouve le rôle indirect et cyclique des chondriosomes.

Certains auteurs ont objecté que si on admettait la transformation complète des mitochondries, il fallait admettre leur régénération par transformation du protoplasme; or, ce terme de passage est difficile à mettre en évidence. Cependant Sabin (1924) ne peut déceler les mitochondries dans les cellules réticulaires primitives, alors qu'elle les trouve dans les cellules du sang plus différenciées, ce qui tendrait à prouver que ces dernières sont le résultat de différenciations cytoplasmiques (Cowdry, 1927). On pourrait encore admettre avec Laguesse (1924) que le chondriome se régénère soit par division des chondriosomes, soit par allongement des chondriocontes ainsi qu'il l'a observé dans le pancréas.

Cowdry a constaté que les mitochondries s'incorporaient des substances exogènes pendant leur évolution, ainsi le fer qui se trouve masqué par l'amidon peut être révélé par des méthodes microchimiques. Cette incorporation est difficile à expliquer. On admet que les molécules ainsi concentrées à la surface interne resteraient ainsi plutôt que de pénétrer dans une substance d'où elles étaient absentes au début. Une autre théorie admet que les mitochondries sont altérées par des agrégats moléculaires disposés à leur surface et pénétrant ensuite à leur intérieur.

Parat (1928) a montré comment à l'heure actuelle à la suite de l'étude des propriétés physico-chimiques du chondriome et des autres constituants cellulaires on peut préciser leur rôle dans le fonctionnement cellulaire. Nous savons que la synthèse des protéines se fait au

moyen des acides aminés. Or, lorsque les amino-acides sont en solution, sous une concentration ionique voisine du point isoélectrique, ils fournissent des ions à double charge électrique. Mais Robertson (1926) a montré que ces ions pouvaient traverser les membranes électriquement polarisées et Collip a immédiatement appliqué ces théories à la membrane nucléaire. Les amino-acides arrivant dans la cellule fournissent des ions à double charge qui se présentent au-devant de la membrane nucléaire chargée négativement, alors que le cytoplasme ambiant est chargé positivement, ces ions sont polarisés par cette double couche électrique et pourraient sortir et entrer sans difficulté. Le noyau deviendra un réservoir d'acides aminés sous une concentration égale à celle des électrolytes minéraux du cytoplasme.

Les travaux de Langmuir et Harkins ont montré que les acides aminés se comportaient différemment en présence d'une phase aqueuse et d'une phase lipodique, les groupements actifs COOH et NH^2 seraient orientés vers la phase aqueuse alors que la chaîne hydrocarbonée plonge dans la phase lipodique. Or, nous savons que la phase lipodique est représentée dans la zone de Golgi par le chondriome et la phase aqueuse par le vacuome. Les groupements actifs seront donc en nombre considérable à la surface de la phase aqueuse et par conséquent les synthèses y seront très intenses et très complètes.

Parat fait ensuite remarquer que toutes les synthèses biochimiques résultent de phénomènes d'oxydation, qui se font pour Warburg aux dépens de l'oxygène moléculaire actif, et pour Wieland par deshydrogénation. Mais Wurmser (1927) a démontré que les deux processus, libération d'hydrogène, activation d'oxygène sont indispensables. Pour lui, seuls les premiers stades de l'oxydation sont liés à une deshydrogénation et par conséquent répondent seuls aux synthèses, la suite des oxydations

est due à l'activation d'oxygène moléculaire, elle est indépendante des synthèses. Or, Parat, fait remarquer avec Cowdry, Guilliermond, Dangeard que le vert Janus employé postvitalement ne colore le chondriome qu'après oxydation, et que injecté vitalement il ne le colore jamais, mais qu'il s'accumule dans le vacuome. Il en serait de même pour le bleu de méthylène, et les résultats obtenus par Turchini (1919) dans la coloration du chondriome seraient dus au pouvoir oxydant de son fixateur qui oxyderait le bleu de méthylène à l'endroit où il s'est accumulé. Ensuite au moyen de la technique de D. et J. Needham (1926), Parat a recherché le potentiel d'oxydation des cellules. Ces auteurs injectaient dans les cellules des colorants de moins en moins réductibles jusqu'au moment où ils obtenaient une décoloration partielle. Ils déterminaient ensuite au moyen d'échelles colorimétriques établies par Clark le potentiel d'oxydo-réduction, qu'ils expriment en unités rH^2 lequel serait d'après les données de Clark : « Le logarithme de l'inverse de la pression d'hydrogène hypothétique qui serait théoriquement en équilibre avec un système d'oxydo-réduction donné. » Les résultats obtenus qui semblent concorder d'ailleurs avec ceux d'autres auteurs, permettent de conclure que le chondriome est réducteur et présente un rH^2 compris entre 9 et 12, le vacuome est oxydant et présente un rH^2 voisin de 16. C'est donc d'après Parat (1928) au niveau du chondriome que vont s'accomplir les oxydations liées à une déshydrogénation, pendant que les oxydations indépendantes s'effectueront au niveau du vacuome qui constitue un important lieu d'oxydation à proximité du lieu de réduction.

Le rôle du chondriome est peut-être encore plus complexe. Déjà en 1927, Joyet-Lavergne, supposait que les propriétés réductrices du chondriome étaient dues

1. Découvert dans les tissus vivants par Hopkins en 1921.

à la présence de glutathion¹, ce corps étant un composé sulfhydrilé capable de s'oxyder facilement en empruntant de l'oxygène à d'autres substances. Giroud, au moyen de la réaction au nitroprussiate, confirme que le glutathion est lié aux chondriosomes, mais il constate que la réaction est souvent négative. En 1929 il pense que cela tient au fait que le glutathion existe dans les tissus vivants sous forme oxydée, et en 1931 il croit que l'échec de la réaction colorante est dû à une absence de pénétration du réactif, mais que le glutathion se trouve sous la forme réduite dans les tissus vivants, comme l'avaient admis Joyet-Lavergne (1927) et Parat (1928).

Mais ces derniers temps Joyet-Lavergne (1932) a montré dans une série de publications, que dans les conditions vitales, les leucodérivés du bleu de crésyl, du bleu de méthylène, du bleu de Nil, se recolorent au niveau du chondriome, et par conséquent, que celui-ci possède un pouvoir oxydant. Il ne précise pas la façon dont se comporte alors le glutathion et il faut revenir à l'hypothèse de Parat, qui suppose qu'en présence de l'oxygène atmosphérique le glutathion s'oxyde; il y aurait formation d' H_2O_2 susceptible d'oxyder directement, ou indirectement au moyen de peroxydases, d'autres substances.

Ainsi, à l'heure actuelle, il semble que le chondriome constitue un centre oxydo-réducteur de première importance, et par conséquent qu'il joue un grand rôle dans l'accomplissement des synthèses et des phénomènes de la vie cellulaire.

Aussi les anatomo-pathologistes se sont efforcés en étudiant ses variations morphologiques, qui comme nous l'avons vu sont très sensibles, de recueillir quelques nouveaux documents sur les phénomènes qui troublent profondément la vie cellulaire, et en particulier ceux qui président à l'apparition des cancers, ainsi que nous le verrons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

LE CHONDRIOME DANS LES CELLULES CANCÉREUSES

I. L'existence du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes.

Avant d'aborder l'étude du comportement du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes, il fallait s'assurer si le chondriome était un élément constant des cellules cancéreuses et par conséquent, si ces dernières étaient comprises dans la formule générale de G. Lévi (1918) qui affirme qu'il n'existe pas de cytoplasme vivant sans chondriosomes, mais reconnaît qu'ils peuvent devenir moins manifestes lorsque la viscosité du colloïde homogène, qui constitue le cytoplasme, s'accroît et réapparaître lorsque ce dernier redevient fluide.

Cette question méritait d'être posée à la suite des travaux de Lazarus Barlow (1909), qui affirme que dans la cellule sarcomateuse et carcinomateuse on ne rencontre pas de mitochondries typiques et arrive à conclure que les cellules blastomateuses diffèrent profondément des normales par l'absence de chondriome. Cette opinion fut reprise et soutenue par Beckton (1909-1910), qui, au moyen de la technique d'Altmann a étudié les variations du chondriome dans un grand nombre de lésions inflammatoires et de tumeurs bénignes et malignes. Il donne un pourcentage des cellules qui renferment des mitochondries : il est de 100 % pour les lésions inflammatoires, de 100 à 80 % pour les tumeurs bénignes, de 0 % pour les carcinomes et les sarcomes. Aussi,

dans ces conclusions, il affirme que les tumeurs qui renferment des cellules sans granules d'Altmann, sont des tumeurs malignes, et que celles qui renferment des cellules avec des granules fuschinophiles sont bénignes, sauf peut-être, les tumeurs qui ont leur origine dans l'ovaire ou le corps thyroïde; et il propose d'utiliser la présence ou l'absence de ces grains comme *test de malignité* des tumeurs : le « granule test » rendrait ainsi de grands services au point de vue du diagnostic.

A l'encontre de ces opinions, se sont dressées les critiques de Bensley (1911), de Favre et Regaud (1911), de Duesberg (1912). Ce dernier prétend que les formations fuschinophiles entrevues par Beckton, ne sont pas des plastosomes et par conséquent ne méritent pas le nom de « granules d'Altmann » que Beckton leur donne. D'ailleurs, les nombreuses observations d'un grand nombre d'anatomo-pathologistes que nous allons essayer de résumer, les confirment.

Il est possible que les chondriosomes aient été vus en 1904, par Garnier, dans une tumeur primitive du foie, sous forme de filaments localisés à la base des cellules hépatiques et qu'il identifie avec l'ergastoplasme. Mais Duesberg (1912), fait remarquer qu'il s'agit peut-être d'un artéfact, le matériel ayant été fixé dix heures après la mort. Aussi, le premier auteur qui paraît s'être occupé du chondriome des cellules cancéreuse, est Veratti (1909). Bien que cet auteur ait obtenu la mise en évidence des mitochondries par la méthode de Golgi et non par les méthodes mitochondriales, Duesberg est d'accord avec lui pour affirmer que les éléments colorés par cette méthode sont vraisemblablement des chondriosomes.

Favre et Regaud (1911), ont étudié deux carcinomes de la mamelle, au moyen de leur technique : fixation au formol-bichromate et post-chromisation. Ils insistent

sur le fait que les chondriosomes ayant des constitutions chimiques différentes d'un tissu à l'autre, la durée du mordantage chromique devra être étudiée pour chaque tissu. Cependant, ils ont constaté que des séjours de 14 et 16 jours dans le bichromate donnaient les meilleurs résultats. Les chondriosomes sont, en effet, extrêmement nombreux, peu de cellules en sont dépourvues et ils font observer que ce sont des éléments très jeunes ou des éléments vieillis et dégénérés et que cette absence n'est peut-être qu'apparente et tient simplement au fait que les mitochondries deviennent incolores à ce stade.

Martelli (1912), après l'examen de diverses formes de carcinomes et de sarcomes affirme que le chondriome existe dans les éléments blastomateux, mais qu'étant susceptible de modifications, comme d'ailleurs dans les cellules normales ou hyperplastiques, on ne peut tirer de son comportement aucun diagnostic différentiel entre les processus néoplastiques et hyperplastiques. La même année, Duesberg a mis en évidence, dans une tumeur mammaire, au moyen de la technique de Benda, un nombre considérable de chondriosomes.

En 1913, Favre et Regaud, ont publié un grand nombre d'observations sur le chondriome dans les cellules tumorales : 6 cas de sarcomes, 12 cas d'épithéliomas cutanés. Toujours au moyen de leur méthode, ils sont arrivés à mettre en évidence des mitochondries plus ou moins nombreuses. Barrat (1913), signale la présence de chondriosomes dans les cellules provenant de la prolifération des cellules de la couche épineuse de l'épiderme.

Porcelli-Titone (1914), au moyen d'une technique spéciale — fixation au liquide de Maximow (liquide de Muller formolé, osmié) et coloration par les techniques de Regaud, de Benda et de Galeotti Papadia — a mis en évidence le chondriome dans les cellules d'un grand

nombre de tumeurs. Il a étudié : un sarcome polymorphe avec grosses cellules rondes, un sarcome polymorphe avec cellules fusiformes, deux sarcomes à cellules géantes de la moelle du tibia et de la mâchoire supérieure (qui pourraient être non de vrais sarcomes, mais des tumeurs à myéloplaxes); des carcinomes du col et de la cavité utérine, un squirrhe de la mamelle et de nombreux cancroïdes de la lèvre et du nez.

Bagozzi (1933) signale d'après Barbacci que Schirokogoroff aurait rencontré l'appareil mitochondrial bien développé dans les cellules néoplasiques et qu'il rapporte à la présence de cet appareil l'activité fonctionnelle et sécrétrice que conservent beaucoup de tumeurs.

En 1917, Hassan El Chaffei signale la présence de mitochondries dans les cellules tumorales les plus variées. Au moyen de la méthode de Regaud, il a étudié : un épithélioma du dos de la main, deux carcinomes du corps de l'utérus, deux cancers digestifs, l'un de l'estomac, l'autre du gros intestin, et une suite de lésions mammaires qui aboutissent au cancer du sein.

E. Forgue et E. Grynfeldt (1922), ont signalé l'existence après fixation au formol et post-chromisation par la méthode de Regaud, d'un chondriome dans un adénome intrapelvien de l'espace para-rectal. Ils ont constaté que le chondriome était bien développé et présentait un cycle sécrétoire très net. A une phase de début où l'on observe des chondriocontes flexueux dans un protoplasme compact, succède une phase de mise en charge du liquide à excréter, pendant que le chondriome subit une réduction progressive. En même temps (1922), Boris Sokoloff, au moyen de diverses techniques a étudié 22 carcinomes humains (cancroïdes, carcinomes de la mamelle, épithéliomas du larynx, etc.) et 8 cancers

de la souris blanche, partout il a retrouvé des mitochondries en plus ou moins grande abondance.

Doubrow (1924), dans sa thèse inaugurale consacrée à l'étude histologique des stades initiaux des tumeurs du sein, s'est efforcé de suivre les modifications du chondriome au cours de l'évolution des cellules adénomateuses se transformant en cellules cancéreuses.

En 1925, Ludford publie les observations qu'il a effectuées sur les organes intracytoplasmiques des cellules des tumeurs transplantables du rat et de la souris et des tumeurs du goudron. Il s'attache surtout à l'étude de l'appareil de Golgi, mais signale dans tous les cas, la présence de mitochondries dans le cytoplasme.

Argaud et Clermont (1925), signalent la présence de mitochondries, soit au moyen de la technique de Golgi, ou par la méthode de Regaud, ou après fixation au formol-urane (Tupa), dans les fragments biopsiques d'un chor-dome sacro-coccygien : c'est un chondriome sécréteur caractéristique.

Borrel (1926), étudiant sur des cultures *in vitro* le sarcome de Peyton Rous, arrive après une fixation au Flemming et un mordantage au tannate de fer, à colorer par la fushine des granulations qui remplissent la cavité cellulaire et qui probablement sont d'origine mitochondriale. La même année, Policard étudie sur des cultures *in vitro* le sarcome du rat et observe deux variétés de cellules : les unes rondes et mobiles (histiocytes), les autres fusiformes et anastomosées en une sorte de réseau (fibroblastes). Il applique les méthodes de colorations vitales : vert Janus pour colorer le chondriome, rouge neutre pour révéler le vacuome. Il constate que ces deux appareils ne montrent pas de modifications spéciales au cours de l'acquisition par les cellules de propriétés pathologiques importantes. En 1926, Cowdry étudiant

les modifications des mitochondries dans les conditions pathologiques, décrit celles qu'il a observées dans les cellules cancéreuses. Borrel, en 1927, a étudié sur des cultures *in vitro* le sarcome de Jensen du rat et est arrivé à des résultats analogues à ceux du sarcome de Peyton Rous.

En 1928, Carrel et Ebeling, poursuivant des recherches sur la cytologie des cellules du sarcome de Jensen en culture, ont été frappés de l'étroite ressemblance de ces cellules avec les fibroblastes normaux. Roskin (1931), a étudié le chondriome dans les cellules d'un hypernéphrome du cobaye et dans leur explantation *in vitro*, le matériel se prêtant à cette étude, nous verrons plus loin les constatations intéressantes qu'il a faites. Nous mentionnerons de la même année, le travail de Horning et Miller, paru dans *l'Australian Journal of experimental Biology and Medicine*, qui signale la présence de « chromidies » dans les cellules des tumeurs de l'homme et des rongeurs. Comme nous ne connaissons ce travail que par une analyse donnée par *l'Année biologique*, 1933, il nous est impossible de dire si ces auteurs ont eu réellement sous les yeux des mitochondries. Il paraît bien en être ainsi, si, avec un certain nombre d'auteurs, on assimile ces éléments, faussement considérés dans nombre de cas, comme des émanations de chromatine nucléaire, à des chondriosomes (Duesberg).

Récemment, Bagozzi (1933), a étudié au moyen de la technique de Regaud, avec des post-chromisations variant de huit jours à un mois, un certain nombre de tumeurs de toute nature : fibro-adénomes du sein, carcinomes, squirrhes de la mamelle, épithéliomas spino-cellulaires de la langue et de la vulve, hypernéphrome du rein, séminome du testicule, adéno-carcinomes greffables du rat. Dans toutes ces tumeurs, il a observé des

mitochondries et il en a donné des descriptions détaillées et très instructives.

Au cours de ces derniers mois (1934), M. le Pr Grynfeldt a eu l'occasion d'étudier le chondriome dans une tumeur greffable, le carcinome de Flexner Jobling du rat; et avec nous-même, il a tenu à vérifier sur un certain nombre de tumeurs humaines (cancer du sein, cancer du corps de l'utérus, cancer du col et divers épithéliomas cutanés, c'est-à-dire, en somme, dans les épithéliomas les plus fréquents et qu'il est le plus facile d'observer dans de bonnes conditions) si le comportement du chondriome était comparable à celui de la tumeur expérimentale précitée.

De cet exposé bibliographique succinct, il semble bien résulter que le chondriome a été rencontré dans toutes les formes de cancer, mais comme nous le verrons plus loin, il est possible qu'à un moment donné ses altérations marchant de pair avec les altérations du cytoplasme, il disparaisse, à moins que tout simplement, il cesse d'être décelable : c'est ce que nous examinerons plus loin.

II. Variations morphologiques du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes.

Tous les auteurs qui ont étudié le chondriome dans les cellules normales, qu'il s'agisse des animaux ou des plantes, ont tous soigneusement analysé les variations de la constitution morphologique du chondriome parce qu'elles sont en liaisons étroites avec le fonctionnement de la cellule. Ces variations reconnaissent plusieurs causes, qui toutes, semble-t-il, témoignent soit d'une participation active et directe du chondriome au métabolisme cellulaire, soit à des modifications passives qui leur sont

imposées en quelque sorte par les modifications physico-chimiques du milieu colloïdal où elles se trouvent.

Dans les cellules pathologiques, qu'il s'agisse de processus dégénératif ou inflammatoire, ces variations ne sont pas moins importantes; dans les tumeurs en particulier, ces modifications atteignent un degré considérable et ce sont les seules que nous allons envisager ici, et nous essayerons de dégager leur signification au point de vue de la biologie des cellules néoplasiques.

Ainsi que l'a fort justement exprimé Cowdry en 1926, qui a publié un important travail consacré aux variations des mitochondries aux lésions cellulaires, ces modifications peuvent être rangées sous trois chefs principaux, suivant qu'elles portent sur la qualité des éléments du chondriome, sur leur quantité ou sur leur répartition dans le cytoplasme des éléments pathologiques et plus spécialement dans les cellules cancéreuses.

I. *Modifications qualitatives.* — La modification qui, d'après la description des auteurs et nos propres observations acquiert une importance considérable, est la transformation des chondriosomes filamenteux ou en bâtonnets, en chondriosomes granuleux, c'est-à-dire, en mitochondries au sens strict du mot.

Les anciennes observations de Regaud et Favre en 1911, indiquent formellement que la forme granuleuse est la plus communément observée dans les épithéliomas de la mamelle chez la femme, et dans ceux de la peau et des muqueuses dermo-papillaires. Il en est de même dans les sarcomes où d'après les sept cas observés par Regaud (1913), elles sont « particulièrement fines. Le plus souvent, elles sont en forme de grains, exceptionnellement de bâtonnets ou de filaments courts ». El Chaffei (1917), surtout si on s'en rapporte aux diverses

figures des planches 1 et 4 de sa thèse, retrouve un chondriome surtout granuleux, dans les cancers du tube digestif, estomac, intestin et dans ceux du corps et du col de l'utérus. Boris Sokoloff (1922), dans un certain nombre d'épithéliomas humains de la muqueuse nasale, de la muqueuse du larynx, de la glande mammaire, ainsi que dans le « cancer de la souris blanche », note l'existence de mitochondries granuleuses, mêlées à des filamenteuses, sous forme de granulations très fines. Il confirme ainsi en les étendant à des types cellulaires, qu'ils n'avaient pas étudié, les observations de Favre et de Regaud. Il distingue les formes granulaires très fines que l'on observe dans les cellules jeunes, avec les grains volumineux et massifs que l'on observe dans les cellules vieilles à noyaux polylobés et hypertrophiés qui diffèrent des mitochondries et qui sont parfois en rapport avec la chromatine nucléaire. Il est vraisemblable qu'il fait ainsi allusion à des phénomènes de caryorrhexie.

Argaud et Clermont (1925), dans les cellules d'un chordome sacro-coxygien, décrivent surtout des grains qui se disposent en séries linéaires, c'est-à-dire, en chondriomites qui occupent les cloisons séparant les énormes vacuoles qui emplissent le cytoplasme de ces cellules. Les figures qu'ils en donnent sont des plus démonstratives et il est à remarquer que lorsqu'ils représentent des bâtonnets, ils sont en train de s'égréner ou sont déjà « morcelés en nodules encore rattachés l'un à l'autre ».

Policard (1926), dans les cellules du sarcome expérimental du rat cultivées *in vitro*, a mis en évidence au moyen des colorations vitales, un chondriome fort réduit, formé de mitochondries punctiformes et signale qu'on ne rencontre « jamais de chondriosomes filamenteux ». Il souligne l'intérêt de ces observations qui montrent que le chondriome, dans les cellules sarcomateuses, con-

serve les caractères qu'il avait dans les histiocytes, dont ces tumeurs dérivent.

Roskin (1931), étudiant comparativement les cellules d'un hypernéphrome du cobaye avec les mêmes éléments cultivés *in vitro*, signale le fait intéressant que l'image mitochondriale est beaucoup plus homogène dans ces dernières et sa figure 5, montre qu'il s'agit de bâtonnets très courts, presque granuleux, les cellules à chondriome filamenteux faisant ici défaut. Nous verrons plus loin l'intérêt de ces constatations pour l'idée que nous soutenons ici. Bagozzi (1933), estime que la forme granuleuse est prédominante dans les cancers mammaires fortement évolués et atypiques : squirrhe de la mamelle et carcinome solide; ainsi que dans un hypernéphrome du rein et dans un seminome du testicule.

Très voisine de la forme granulaire, avec laquelle certains auteurs la confondent très souvent, est la forme de bâtonnets courts signalée par Favre et Regaud, dans le carcinome de la mamelle (1911), dans un cas de sarcome (1913), dans les épithéliomas malpighiens (1913). Cette forme fut retrouvée par Porcelli-Titone (1914), dans les cellules sarcomateuses où il décrit des grains allongés, et par Carrel et Ebeling (1925), qui dans les cellules du sarcome du rat de Jensen, ont observé la présence de mitochondries plus grandes et plus courtes que dans les fibroblastes normaux. Roskin (1931), au moyen de colorations vitales par le vert Janus, met en évidence dans les cellules d'un hypernéphrome cultivées *in vitro*, des bâtonnets refendus dans tout le cytoplasme. Bagozzi (1933), signale souvent cette forme dans les cellules du fibro-adénome du sein, de l'hypernéphrome du rein et de l'adéno-carcinome du rat.

La forme filamenteuse est moins fréquemment observée. Nous ne discuterons pas les résultats obtenus par

Veratti (1909), et par Savagnone (1911), et surtout le fait de savoir s'ils ont révélé l'appareil de Golgi ou le chondriome, comme le pense Duesberg (1912). Mais dans les observations de Favre et Regaud, il est à remarquer que la forme filamenteuse du chondriome est beaucoup moins importante dans les cellules des épithéliomas (1913) que dans celles des sarcomes (1911). Cette opinion est confirmée par les résultats obtenus par Porcelli-Titone (1914), qui trouve dans les cellules des sarcomes des chondriocontes légèrement incurvés et dans les cellules des carcinomes des chondriosomes plus courts, plus rectilignes et moins colorables que dans les sarcomes. Il fait remarquer, en outre, que dans les tumeurs épithéliales dont les cellules sont demeurées typiques, l'appareil mitochondrial est identique à celui des cellules normales correspondantes. Observation qui cadre assez bien avec celle de H. El Chaffei (1917), qui signale la présence de filaments extrêmement longs dans les cellules caliciformes d'une tumeur du gros intestin et qui sont par conséquent des éléments typiques. De même, E. Forgue et E. Grynfeldt (1922) trouvent des chondriocontes longs et légèrement flexueux dans un adénome intrapelvien et Bagozzi (1934) signale la présence de filaments plus ou moins fins et réguliers dans le fibro-adénome du sein. Cet auteur trouve très rarement dans les cancers malpighiens de la langue et de la vulve, des chondriosomes onduleux, allant d'un pôle à l'autre de la cellule. De même, des formes semblables se rencontrent parfois dans les cellules des hypernéphromes et des chondriocontes plus courts et moins flexueux dans celles de l'adénocarcinome du rat. Pour Barratt (1913), il y aurait même une augmentation de taille des chondriocontes, dans les proliférations rapides des cellules épithéliales. Dans les cellules du sarcome des poules de Peyton Rous

cultivées *in vitro*, Borrel, en 1926, trouve dans les cellules macrophagiques et dans les fibroblastes, des filaments qui s'entrecroisent pour former des sortes de réseaux; et Zweibaum (1933), un chondriome abondant, filamenteux, dessinant un réseau faiblement colorable, mais très osmophile.

Plus rarement, les auteurs qui ont étudié la cytologie des cellules néoplasiques, signalent la forme vésiculaire des chondriosomes. Favre et Regaud (1911), notent cette transformation dans les cellules du carcinome mammaire de la femme, dont certaines présentent des sphérules mitochondriales à centre clair. Argaud et Clermont représentent ces formes vésiculeuses dans les figures 20 et 21 de leur travail sur le chordome sacro-coxygien (1925). Ludford, la même année, signale l'existence de ces « mitochondries vésiculaires » dans les cellules épidermiques des cancers obtenus expérimentalement par le goudron, et il considère que c'est là une forme dégénérative. Doubrow, en 1924, dans son étude sur la cytologie des cellules dans les stades initiaux des tumeurs du sein, trouve au stade kystique à la partie apicale des mitochondries moins nombreuses, plus volumineuses et par place vésiculées, mêlées à de gros plasmes sidérophiles, et à la partie basale, de nombreux chondricontes et des mitochondries granuleuses. Zweibaum a retrouvé ces formes vacuolaires dans les cellules du sarcome de Peyton Rous, surtout dans les macrophages où parfois la vacuolisation gagne tout le chondriome. Nous reviendrons plus loin sur l'importance et l'intérêt de ces transformations.

De l'ensemble de ces faits que nous venons de rapporter relativement à la forme du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes, il semble bien que ce soit la forme granuleuse ou en bâtonnets très courts qui est le plus souvent observée.

Quelle interprétation peut-on donner de ce fait? Cette interprétation est très délicate, car il faut faire la part des dispositions artificielles qui tiennent aux réactifs mis en jeu au cours de la confection des préparations histologiques et plus particulièrement au moment de la fixation. C'est pour cela qu'il serait désirable que les résultats obtenus par l'emploi des méthodes cytologiques courantes soient confirmés par l'examen sur le vivant ou tout au moins, sur des fragments frais que l'on prélève à cet effet. Nous avons indiqué plus haut la sensibilité très grande du chondriome aux changements chimiques du milieu. Il importe donc que la fixation soit rapide, ce qui exige que les fragments soient très petits afin que les cellules soient sous l'action des réactifs le plus rapidement possible. Les conditions dans lesquelles se font les prélèvements des pièces anatomo-pathologiques et la fragilité très grande de la plupart des tissus cancéreux, rend l'examen sur le frais particulièrement difficile; il faut faire une exception pour les résultats obtenus par l'examen de cellules vivantes en culture *in vitro*, qui réalise un moyen merveilleux d'analyse cytologique sur les éléments vivants. Les observations de Policard, Borrel, Zweibaum et autres, apportent une confirmation à la réalité des images obtenues, que la constance des résultats par les méthodes ordinaires vient renforcer encore. C'est pour cela qu'il nous paraît que la forme granulaire des chondriosomes observée d'une façon prédominante dans les coupes correspond bien à la réalité des faits, et nous verrons plus loin, la signification probable de cette disposition au point de vue de la biologie des cellules cancéreuses.

II. *Répartition topographique du chondriome dans les cellules cancéreuses.* — Les cellules néoplasiques pré-

sentent, à ce point de vue, des variations très grandes dans la répartition des chondriosomes.

D'après un certain nombre d'observations, les chondriosomes sont dispersés sans aucun ordre dans toute l'étendue du cytoplasme, à l'exception, peut-être, de la mince couche corticale sous-jacente à la surface du corps cellulaire. Regaud dans les carcinomes de la mamelle, dans les sarcomes, a noté cette disposition et a vu dans le sarcome notamment, que les grains mitochondriaux où les bâtonnets se dispersent en séries linéaires le long des parois des vacuoles qui creusent le cytoplasme ; cette disposition est des plus nettes dans l'intervalle des énormes vacuoles qui occupent le corps des cellules des chondriomes (Argaud et Clermont, 1925). La dispersion du chondriome dans le corps cellulaire a été signalée aussi par Porcelli-Titone (1914), dans le sarcome, par Borrel, dans les macrophages du sarcome de Peyton Rous, en culture ; par Zweibaum dans les cellules de la même tumeur ou le chondriome formé de filaments longs et fins constituait un réseau à l'intérieur des cellules macrophagiques, alors qu'ils seraient dispersés jusque dans les prolongements cellulaires dans les cellules fusiformes. Cet aspect dispersé du chondriome serait assez fréquent puisque Ludford (1915), le retrouve sur de nombreuses tumeurs transplantables (adéno-carcinome de la souris, sarcome de Jensen, lipo-sarcome du cobaye) et Bagozzi (1933), dans un certain nombre de tumeurs humaines, fibro-adénome, squirrhe de la mamelle, hypernéphrome) ; ainsi que dans l'adéno-carcinome du rat.

Mais très souvent, les chondriosomes sont localisés en un point de la cellule, et ses localisations sont d'autant plus intéressantes à étudier qu'elles sont souvent en rapport étroit avec le fonctionnement du chondriome. En général, ces groupements se disposent autour du

noyau, de la sphère attractive ou dans des parties du cytoplasme, dans lesquelles se différencient les dispositifs spéciaux nécessaires à la sécrétion de la cellule (vacuome, par exemple).

a) Un groupement dans le voisinage du noyau a été observé par Regaud (1911), dans les cellules des carcinomes mammaires, et dans certaines il a vu ces amas embrasser le noyau dans leurs concavités. En 1913, cet auteur a observé une disposition analogue dans des cellules sarcomateuses où le chondriome formé de grains très serrés, constitue une calotte ou une enveloppe complète autour du noyau et en contact immédiat avec lui. Parfois même, il semble que le chondriome en certains points, ait comme refoulé la membrane nucléaire et soit venu se loger dans les dépressions ainsi produites.

Il en serait de même dans certaines cellules des épithéliomas spino-cellulaires où les mitochondries seraient « accolées en grand nombre à la surface nucléaire ». Argaud et Clermont (1925), ont observé une couronne de grains mitochondriaux, autour du noyau, tandis que les chondriocentes flexueux fusent dans les cloisons intervacuolaires. Dans les cellules en cultures du sarcome de Peyton Rous, Borrel (1926), décrit un archoplasme granuleux formé de grains et de bâtonnets, probablement de nature chondriosomique, avec de nombreuses boules graisseuses dans les macrophages, et un archoplasme formé de bâtonnets et de filaments mitochondriaux, dans les fibroblastes tumoraux. Dans son *Etude générale sur les modifications du chondriome*, Coudry (1926), signale que dans les tumeurs, on observe fréquemment un groupement de mitochondries autour du noyau. Roskin (1931), considère comme cellules typiques les éléments d'un hypernéphrome qui renferment des mitochondries abondantes, dispersées ou groupées en un amas péri-

nucléaire. Une disposition un peu particulière du chondriome a été noté par Zweibaum dans les macrophages du sarcome de Peyton Rous, où il a vu des chondriosomes très longs, formant une sorte de *reticulum* remplissant tout le granuloplasme et adhérant à la membrane nucléaire et à la périphérie de l'endoplasme granulaire, un deuxième chondriome formé de grains et de bâtonnets.

Bagozzi (1933), a rencontré une disposition périnucléaires dans les cellules des épithéliomas spino-cellulaires, et dans celles d'un séminome du testicule où les mitochondries fortement accolées au noyau, se rassemblaient à un ou plusieurs pôles cellulaires.

b) Favre et Regand (1913), ont décrit d'une façon très précise, dans des cellules sarcomateuses, un groupement de chondriosomes ménageant en son centre un espace circulaire clair probablement occupé par la sphère attractive. Pour Ludford (1925), cette disposition serait assez rare, il signale cependant qu'on la trouve dans les cellules d'un lipo-sarcome de cobaye observé par Cavy, et que W. et H. Lewis l'ont observée en 1922 sur des tissus en culture où les mitochondries ont tendance à venir se placer plus ou moins radialement autour du centriole et agrandir la centrosphère.

Cette disposition a été retrouvée par Zweibaum dans les cellules macrophages du sarcome de Peyton Rous, où dans certains éléments on peut observer un groupement de chondriosomes au pôle actif de la cellule disposés radialement autour de la centrosphère, alors que dans d'autres, on trouve une centrosphère renfermant des grains mitochondriaux peu nombreux et des filaments fins et longs incurvés ou onduleux.

Nous verrons plus loin l'intérêt de cette localisation, lorsque nous examinerons le comportement du chondriome dans la division cellulaire.

c) Enfin de nombreux observateurs ont montré que dans les cellules des tumeurs, le chondriome peut présenter une situation en rapport avec le fonctionnement de la cellule. C'est ainsi que Favre et Regaud (1933), signalent dans les cellules périphériques des cordons d'un épithélioma baso-cellulaire, la présence d'un chondriome abondant situé dans la partie de la cellule qui regarde le tissu conjonctif. Ils font la même remarque dans les épithéliomas spino-cellulaires. Dans un cancer du gros intestin observé par H. El Chaffei, on voit sur les figures qu'il en a données, des cellules à plateau strié renfermant des chondriocontes situés entre le noyau et la surface libre des cellules. On peut faire la même constatation sur les cellules d'un épithélioma du corps utérin où cet auteur représente le chondriome peu abondant et granuleux situé entre le noyau et la surface libre des cellules. Dans les cellules de l'adénome intrapelvien étudié par E. Forgue et E. Grynfeldt (1912), on voit nettement que les attitudes du chondriome sont en rapport avec leur fonction sécrétoire. La figure 1 de la planche II montre une cellule avec des chondriocontes abondants situés aux deux pôles, tandis que les autres cellules présentent peu de chondriocontes et un protoplasme rempli de grains de mucigène et qui vont être excrétés, enfin une cellule vient d'expulser son contenu et apparaît aplatie avec un noyau en hyperchromatose, ce qui prouve qu'il y a un véritable cycle sécrétoire. De même, Argaud et Clermont, en 1925, évoquent la notion de véritables stades d'activité sécrétoire dans les cellules du chordome qu'ils ont étudiées d'après les modifications observées dans le chondriome. En partant des grains mitochondriaux ou des chondriocontes en voie de fragmentation, ils ont rencontré tous les intermédiaires jusqu'aux gros grains de sécrétion à croutelle lipoïde, et ils

font remarquer que cette évolution se fait de la région périnucléaire où se trouve les mitochondries vers la surface de la cellule où on retrouve des vésicules contenant un liquide analogue à celui du kyste. De même les observations de Bérard et Dunet (1924) sur le cancer thyroïdien laissent supposer l'existence d'un chondriome tel qu'il existe normalement dans les cellules thyroïdiennes, puisque les cellules ont conservé leur polarité, le pôle basal sécrétant la substance spécifique, et le pôle apical la substance colloïde, qui est un index précieux pour exprimer la valeur sécrétante des éléments qui entourent les vésicules thyroïdiennes. Ludford (1915), dans son étude sur le cancer expérimental du goudron signale, dans les cellules épidermiques, une distribution polarisée des organes intracytoplasmiques, dans lesquels il comprend le chondriome. Cette opinion a été confirmée par Bagozzi (1933), qui a rencontré dans un fibro-adénome du sein, à côté des cellules dont le chondriome est dispersé, des cellules où les chondriosomes sont groupés vers le pôle cellulaire, du côté de la lumière, dans une zone où l'on peut mettre en évidence l'appareil de Golgi. D'ailleurs Policard (1926), sur des cellules sarcomateuses en cultures, et au moyen des technique de colorations vitales; arrive à mettre en évidence le chondriome et le vacuome. Il signale que les rapports de ces deux appareils sont les mêmes que dans les cellules normales. Or, nous connaissons l'importance que Parat (1928) attribue à cette « zone de Golgi » formée par le vacuome (appareil de Golgi) et par le « chondriome périvacuolaire » et qui est pour lui le creuset où se font toutes les synthèses. Nous voyons donc que dans les cellules cancéreuses le dispositif du chondriome est souvent en rapport avec leur fonctionnement et que, tout au moins, à certains stades de leur évolution elles ne sont pas très éloignées des cellules normales.

d) Nous savons qu'une des caractéristiques des cellules cancéreuses est leur pouvoir considérable, de prolifération, aussi était-il intéressant d'étudier le comportement du chondriome au cours de la division cellulaire, dans les tumeurs. En 1911, Favre et Regaud montrent que dans les cellules cancéreuses en caryocinèse les chondriosomes sont repoussés à distance des pôles et se regroupent dans les régions équatoriales comme cela se passe normalement d'après Perroncito (1910). De même Veratti (1909) aurait vu, les éléments décrits par lui, et qui si on en croit Duesberg (1912), sont des chondriosomes, se grouper autour du fuseau au niveau de la plaque équatoriale.

Porcelli-Titone (1914), admet que les chondriosomes restent passifs pendant la division directe, mais qu'ils se comportent activement pendant la mitose. Il confirme les observations précédentes et les complète. Pendant les premiers stades de la division chromatique les chondriosomes se partagent en deux groupes égaux qui demeurent éloignés du fuseau et de la plaque équatoriale, jusqu'au moment où le protoplasme commence à se diviser. A ce moment, la plus grande partie des mitochondries vient se placer aux environs du plan de division, mais il est impossible de savoir si, comme l'a décrit Terni, pendant le stade de maturation, il y a bipartition de chaque chondrioconte. Les observations de Ludford (1925), semblent confirmer cette manière de voir. Avec Da Fano, il attribue aux cellules des tumeurs les caractères des cellules embryonnaires et par conséquent il admet que les mitochondries sont disséminées dans tout le protoplasme et qu'au moment de la division cellulaire elles sont réparties grâce aux courants du cytoplasme, tandis que l'appareil de Golgi qui se fragmente au moment de la division cellulaire est ensuite

reconstitué autour de la centrosphère. Contrairement à ces opinions, Boris Sokoloff (1922), admet que les mitochondries jouent un rôle actif pendant la division cellulaire, et se groupent autour des pôles du fuseau pendant la caryocinèse; nous avons vu, d'ailleurs, que des groupements de mitochondries autour de la centrosphère avaient été rencontrés dans les cellules tumorales.

III. *Modifications quantitatives du chondriome.* — Ces modifications sont les plus délicates à étudier et à apprécier, car malgré une technique irréprochable on a nécessairement des causes d'erreurs; aussi nous nous efforcerons de distinguer les raréfactions apparentes des raréfactions réelles du chondriome.

Les raréfactions apparentes peuvent être dues à une mauvaise fixation. Dans un bloc de tissu, seules les cellules superficielles sont fixées d'une façon parfaite, les autres le sont d'autant moins qu'elles sont plus profondes parce que la pénétration des réactifs fixateurs retarde leur action. De sorte que le nombre de mitochondrie diminuera de la profondeur vers la superficie. Il y a donc intérêt pour l'étude des mitochondries à prélever des fragments très petits. De même on peut avoir des modifications apparentes dans le nombre des chondriosomes si les coupes examinées, n'ont pas toutes la même épaisseur, ou si la différenciation n'a pas été uniforme. D'autres variations peuvent être dues non plus à la technique mais à l'état fonctionnel des cellules. Pour Cowdry (1917) les cellules glandulaires changent constamment de volume et il est fort difficile de comparer des cellules petites qui viennent de sécréter avec des cellules gonflées par les produits de sécrétion, car les mitochondries apparaîtront plus nombreuses dans les premières de ces cellules, sans pour cela que leur nombre

ait augmenté. Zweibaum a confirmé cette manière de voir, en montrant que dans les macrophages du sarcome de Peyton Rous, les mitochondries sont plus serrées (il ne dit pas plus nombreuses) dans les petites cellules. Dans certains cas le chondriome paraît être raréfié, car les mitochondries se colorent faiblement et ne se voient que très difficilement.

Il est indiscutable, d'autre part, qu'il y a des modifications réelles dans le nombre des chondriosomes des tumeurs malignes et Cowdry (1927), insiste sur leur très grande variabilité. Une densité plus grande semble avoir été observée dans les cellules sarcomateuses. Regaud et Favre (1913), trouvent constamment dans les cellules des sarcomes qu'ils ont étudiés des mitochondries « toujours abondantes et particulièrement fines ». Porcelli-Titone, en 1914, compare les cellules sarcomateuses et carcinomateuses et il constate que leur chondriome est très différent. Celui du carcinome est plus difficile à colorer, les chondriocontes sont plus courts, plus rectilignes, beaucoup moins nombreux mais plus régulièrement partagés.

Il en est de même dans les observations de Borrel (1926), sur les cellules en cultures de la tumeur de Peyton Rous, qui montrent dans les macrophages et dans les fibroblastes un chondriome très abondant. Par contre Policard, (1926), en colorant vitalement le chondriome des cellules du sarcome du rat cultivées *in vitro* voit que les fibroblastes ont un chondriome légèrement réduit, et les macrophages un chondriome extrêmement réduit disséminé dans le cytoplasme. Cependant, en 1931, Zweibaum en étudiant le chondriome des cellules sarcomateuses de la tumeur de Peyton Rous retrouve dans les macrophages sarcomateux un chondriome plus dense que chez les normaux.

Dans les carcinomes, au contraire, les auteurs ont plutôt noté une raréfaction du chondriome pouvant aller jusqu'à la disparition totale de ses éléments, sauf Ludford (1925), qui a observé une augmentation des mitochondries dans les cellules d'un épithélioma cutané provoqué par des applications de goudron.

E. Forgue et E. Grynfeldt ont noté dans les cellules de l'adénome intrapelvien une diminution du chondriome dans les cellules bourrées de grains de mucigène. Est-ce une diminution apparente due à la dilatation de la cellule comme le veut Cowdry; ou bien y a-t-il des modifications d'ordre sécrétoire et une sorte de balancement entre la quantité du chondriome et la quantité du produit de sécrétion comme l'avaient noté autrefois Regaud-Mawas... dans les cellules glandulaires. Argaud et Clermont arrivent de même à la notion de la présence d'un chondriome sécréteur, dans les cellules d'un chondrome sacro-coxygien, et admettent la transformation des mitochondries en grains de sécrétion. Par contre on pourrait conclure à une diminution du chondriome sécréteur, si comme le veulent Bérard et Dunet (1924), l'activité reproductrice de la cellule cancéreuse thyroïdienne, s'exerce aux dépens de son activité endocrinienne. Cependant Bagozzi signale la présence d'un chondriome réduit et légèrement modifié dans les cellules du fibro-adénome du sein et de l'hypernéphrome du rein.

Mais, déjà en 1911, Regaud signalait que dans le carcinome de la mamelle, les cellules vieilles et dégénérées ne renfermaient plus de chondriome. En 1913 il fait une observation analogue dans un épithélioma spino-cellulaire, où il remarque que les mitochondries qui sont très abondantes dans les éléments de l'assise cellulaire qui limite les cordons épithéliomateux, le sont beaucoup

moins au centre de ces lobules. De même pour Boris Sokoloff (1922), les cellules très jeunes sont dépourvues de mitochondries; les cellules plus âgées et actives possèdent un chondriome abondant, par contre les cellules âgées présentent avec une diminution du chondriome une grande quantité de grains de ségrégation, résultant de la dépression cellulaire. Roskin, en 1931, affirme que les mitochondries manquent dans les cellules nécrotiques et Bagozzi (1933), confirme sur de nombreuses tumeurs les résultats obtenus. Dans le « carcinome solide de la mamelle » il trouve un chondriome en général peu abondant, et qui finit par disparaître sous forme de grains plus gros et plus rares, dans les cellules dégénérées. De même dans les boyaux épithéliomateux les mitochondries disparaissent à mesure que la cellule évolue vers la kératinisation. Dans l'adéno-carcinome du rat, il a noté la disparition du chondriome dans les cellules dégénérées.

III. Recherches personnelles.

Nos recherches ont porté sur une quinzaine de tumeurs se répartissant ainsi :

- 1 Epithélioma sudoripare particulièrement atypique.
- 4 — du corps de l'utérus.
- 2 Fibro-adénomes du sein.
- 3 Epithéliomas atypiques du sein.
- 1 — de la parotitde.
- 2 — cutanés.
- 2 — du col de l'utérus.

Ces tumeurs proviennent toutes de pièces biopsiques ou opératoires que je suis allé moi-même recueillir dans les hôpitaux et dans les cliniques, et que je dois à l'obligance de MM. les professeurs Massabuau, Lapeyre, Lamarque, Aimes, Roux.

Ces pièces ont été fixées au moment même de l'ablation, après avoir été découpées en fragments aussi petits que possible, dans le formol neutre à 10 %, dans le liquide de Regaud suivant :

Bichromate de K à 3 %.....	8 cm ³
Formol neutre à 40 %.....	2 cm ³

ou dans le liquide fixateur de Tupa :

Liquide de Regaud	100 parties
Nitrate d'urane	1 partie

Nous avons ensuite effectué un mordantage de durée variant de 15 à 30 jours dans le bichromate à 3 % pour les fragments fixés au Regaud et un mordantage d'une durée de quarante-huit heures avec le liquide de Gough et Fulton.

Biacétate de Hg	3 gr.
Acide acétique	0 cm ³ 1
Eau distillée.....	100 cm ³

pour les pièces fixées au formol neutre à 10 %. Les colorations ont été effectuées au moyen de l'hématoxyline au fer suivant la méthode d'Heidenhain ou par celle d'Altmann à la fuchsine acide.

J'ai pu en outre examiner de nombreuses coupes de la tumeur de Flexner-Jobling du rat albinos, que M. le professeur Grynfeldt entretient depuis trois ans dans son laboratoire, par greffes successives; et qui provient de la souche du centre anti-cancéreux de Villejuif (Professeur Roussy).

Tumeurs du sein. — L'intérêt de ces tumeurs réside dans la variabilité des images que l'on peut obtenir dans une même coupe, où il n'est pas rare de rencontrer à côté de nappes d'infiltration constituées par des boyaux

cellulaires atypiques massifs, c'est-à-dire, sans lumière glandulaire ou glanduliforme, des zones où la structure acineuse quoique irrégulière et atypique est encore conservée. En certains points il peut même arriver qu'il persiste des portions de lobules glandulaires où la lésion est encore demeurée au stade d'adéno-fibrome, qui précède l'épithélioma déjà en évolution dans les acini voisins.

La comparaison de telles pièces avec celles qui proviennent d'un adéno-fibrome non dégénéré est très instructive. Dans ces dernières les conduits glandulaires sont revêtus d'un épithélium prismatique à une ou plusieurs couches dont la plus interne est constituée par de hautes cellules prismatiques dont le noyau occupe le tiers inférieur. La partie supérieure de la cellule est occupée par de longs chondriocontes flexueux dont quelques-uns en passant sur le bord du noyau arrivent vers le pied de la cellule ou les chondriosomes ont plutôt la forme de mitochondries granuleuses (fig. 1, pl. I). Dans la figure 4 (pl. I) où il s'agit d'un cancer du sein traité par la même technique (technique de Regaud avec post-chromisation de 20 jours) on voit que les cellules ont encore conservé leur forme typique mais le chondriome est réduit à l'état granulaire et les mitochondries se disposent souvent en séries linéaires, plus ou moins onduleuses, sur les travées du cytoplasme qui circonscrivent les vacuoles. On rencontre quelquefois dans les cellules, ainsi que le représente la figure, des mitochondries gonflées dont le centre est devenu clair. Tel est l'aspect général de la cellule cancéreuse typique disposée autour d'une cavité pseudo-glandulaire et munie de bandelettes obturantes très nettement caractérisées autour de l'apex de la cellule, en bordure de la lumière.

Dans les parties de ces néoplasies où la cellule est

devenue tout à fait atypique le chondriome se présente à l'état de grains dispersés dans tout le cytoplasme, en bordure des vacuoles, ainsi qu'on peut le voir dans la figure 5 de la planche I. Il s'agit là d'une cellule en voie de division, et comme on peut en juger d'après l'aspect des chromosomes, il s'agit de la coupe oblique d'une métaphase avec une portion d'un seul fuseau, appartenant probablement à une figure de mitose atypique.

Cette cellule avec son cytoplasme profondément vacuolisé présente déjà sans conteste un certain nombre d'altérations caractéristiques de la dégénérescence. Lorsque celle-ci se produit, elle affecte des îlots plus ou moins étendus qui occupent une partie de la section des cordons. Ces plages sont formées de cellules claires à noyaux clairs et gonflées, telles qu'on les voit à droite du cordon de la microphotographie de la planche II, et qui contrastent singulièrement avec les parties fortement colorées qui sont constituées par des cellules dont le protoplasme est très chromophile et le noyau très chromatique. Mais dans ces dernières le cytoplasme est riche en chondriosomes, ceux-ci ne sont pas visibles sur la microphotographie de la planche II car le grossissement n'est pas assez fort, mais on les voit très bien sous forme granulaire, occupant les cloisons intervacuaires dans les deux cellules de droite de la fig. 2 de la planche II. Par contre la cellule de gauche de la même figure montre le détail du chondriome d'une cellule claire. On voit qu'il ne reste plus que de rares mitochondries qui se gonflent au fur et à mesure qu'elles deviennent moins colorables mais que l'on distingue encore entre les nombreuses vacuoles qui criblent le cytoplasme en voie de dégénérescence. La fig. 2 de la planche II montre une cellule dans une phase de transition entre les deux précédentes. C'est une cellule claire avec des mitochondries assez

nombreuses, bien colorables, et apparaissant groupées en chaînettes ou en diplocoques, dispersées dans tout le cytoplasme, mais plus nombreuses à la périphérie de l'endoplasme.

Cancer du corps de l'utérus. — Ici encore nous retrouvons suivant les points de la tumeur considérés, des cellules qui sont encore voisines de leur forme typique. Ce sont de grands éléments palissadiques dont le noyau occupe la partie inférieure, et dont le chondriome situé dans la partie qui regarde la lumière, nous apparaît sous forme de granulations isolées, ou disposées en chaînettes sur les travées du cytoplasme qui séparent les vacuoles qui se montrent déjà dans le cytoplasme (fig. 2, pl. I). Ce sont des zones qui sont néanmoins franchement néoplasiques à en juger par la forme des tubes qui se continuent par places avec des cordons cellulaires massifs où l'épithélioma revêt un aspect franchement atypique. Il est à remarquer que le chondriome des cellules des glandes utérines arrivées à ce stade de leur évolution cancéreuse, présente les plus grandes analogies avec les cellules pseudo-glandulaires que nous avons rencontrées dans l'épithélioma de la glande mammaire (fig. 4, pl. I). L'analogie entre ces deux néoplasies se complète par le fait que les cellules franchement atypiques (fig. 4, pl. II) ont un chondriome beaucoup plus réduit, formé d'éléments granuleux dont certains sont nettement vacuolisés et qui sont dans tous les cas beaucoup plus rares que dans le type de cellule que nous avons tout d'abord étudié.

Autres cancers glandulaires. — Ce que nous venons de dire des cancers du sein et de l'utérus nous permettra d'être très bref sur les résultats obtenus par l'examen des cellules d'un cancer de la parotide, et d'un cancer déve-

loppé aux dépens des glandes sudoripares. Ici encore il nous a semblé que le chondriome était beaucoup plus abondant dans les cellules des tubes glandulaires qui avaient persisté dans la néoplasie maligne, ou en bordure de cette dernière. Nos colorations étaient d'ailleurs un peu faibles, comme si le chondriome avait été d'une imprégnation plus difficile. Néanmoins il nous a paru que les formes filamenteuses prédominaient et étaient mêlées à des mitochondries groupées en chaînettes le long des travées du cytoplasme. Ce chondriome était situé dans la région supra-nucléaire du cytoplasme, c'est-à-dire entre le noyau et la surface de la cellule qui limite la lumière des canaux glandulaires.

Dans les endroits où les cellules formaient des îlots massifs et où l'architecture glandulaire du néoplasme était totalement effacée, le chondriome plus difficilement colorable encore apparaissait surtout sous la forme de grains plus ou moins clairs, parfois groupés sous forme de diplocoques, mais dispersés dans tout le cytoplasme dont le noyau occupait le centre.

Epithéliomas malpighiens. — Dans les épithéliomas cutanés spino-cellulaires, nos observations concordent avec celles des divers auteurs qui ont spécialement étudié le chondriome dans les néoformations. Nous ne reviendrons pas ici sur les anciennes descriptions de Favre et Regaud (1913), ni sur celles plus récentes de Bagozzi (1933), qui a vérifié dans leurs grandes lignes les observations de ses prédécesseurs. On remarquera dans la figure 3 de la planche I, une disposition retrouvée fréquemment dans les cellules malpighiennes; c'est le tassement autour du noyau des mitochondries, en un semis serré qui l'entoure plus ou moins complètement.

Cette disposition que nous avons rencontrée souvent au niveau des épithéliomas du col de l'utérus est réalisée dans les cellules douées d'une vitalité assez grande et il semble bien que ces rapports étroits indiquent que le noyau joue un rôle important, par l'intermédiaire du chondriome dans le métabolisme de la cellule, hypothèse en rapport avec les idées de Collip qui fait du noyau un réservoir d'amino-acides qui sont ensuite livrés au chondriome et au vacuome pour réaliser la synthèse des protéines. Au fur et à mesure que les cellules sont moins différenciées, les chondriosomes deviennent plus fins, moins colorables et finissent par disparaître, quand la cellule est arrivée au terme de son évolution. En tout cas, en aucun moment le chondriome de ces cellules ne présente les attributs d'un chondriome glandulaire. Nous verrons ci-après les conclusions que l'on peut en tirer.

CONCLUSIONS

De ces quelques observations sur le chondriome des tumeurs, complétées et confrontées avec celles de nos prédécesseurs, nous croyons pouvoir conclure, ainsi que M. le professeur Grynfeldt et nous-mêmes l'avons fait récemment (1934), que l'aspect du chondriome dans les cellules cancéreuses est en rapport avec les diverses phases du développement de la tumeur et du tissu d'où elle dérive.

Nous pensons pouvoir affirmer qu'il n'y a aucun aspect morphologique spécial à la cellule cancéreuse et en rapport avec une soi-disant fonction glandulaire qui serait, pour certains, inhérente aux cellules des tumeurs malignes. En effet, de pareils dispositifs de type glandulaire ne sont jamais rencontrés dans les cellules tumorales dont le prototype normal n'est pas cytologiquement « glandulaire », tel que le sont les cellules des épithéliomas malpighiens. De plus, il semble bien que les observations qui ont été faites sur les tumeurs conjonctives par Policard (1926) et Zweibaum (1933), permettent de conclure dans le même sens, que les cellules cancéreuses d'origine conjonctive ne paraissent à aucun stade de leur évolution avoir les attributs des cellules glandulaires.

C'est simplement, dans les cellules des tumeurs malignes qui dérivent d'un *tissu glandulaire* (glande mammaire, endomètre, glande parotide, glandes sudoripares) que le chondriome peut rappeler par sa disposition générale et son orientation par rapport à un pôle

sécréteur celui d'une cellule glandulaire. Et cela seulement pendant la première phase de l'évolution cancéreuse, c'est-à-dire lorsqu'on a affaire à des cellules de structure à peu près typique dans leur cytologie, mais déjà nettement cancéreuses par leur pouvoir infiltrant.

En effet, quand la cellule cancéreuse arrive à la deuxième phase de son évolution que M. le professeur Grynfeltt et nous, avons caractérisée comme une phase d'atypie et de prolifération active, le chondriome apparaît très nettement développé et formé de chondriosomes bien colorables, se présentant sous forme de grains ou de bâtonnets très courts disséminés dans tout le cytoplasme. C'est cet aspect du chondriome qui a permis à M. le Professeur Grynfeltt (1934), d'individualiser cette phase évolutive dans le développement des tumeurs, en partant des idées que Dubreuil émettaient en 1912, et pour qui la forme de mitochondrie granulaire, représentait le type de chondriosome le plus apte à la multiplication. De même, le fait que le chondriome apparaît disséminé à cette phase, plaide en faveur de l'hypothèse de M. le professeur Grynfeltt. En effet Ludford, en 1925, a remarqué lui aussi cette disposition du chondriome et il voit une relation entre cet aspect chondriosomique et la prolifération cellulaire en s'appuyant sur les recherches de Gatenby (1921) et de Hirschler (1918), qui ont vu pendant les premiers stades du développement de l'œuf de *Limnæa stagnalis* c'est-à-dire pendant les phases de morula, de blastula et de gastrula, où la multiplication est rapide, l'appareil de Golgi et les mitochondries dispersées dans le cytoplasme, alors que dans la larve l'appareil de Golgi et les mitochondries viennent se localiser autour de la centrosphère.

Mais les cellules des tumeurs malignes évoluent très rapidement, et bientôt elles entrent dans leur troisième

et dernière phase, qui est la phase de dégénérescence. A ce moment le chondriome devient de plus en plus clairsemé, et de moins en moins colorable. Les mitochondries se gonflent, et disparaissent progressivement : c'est la chondriolyse, qui précède le plus souvent la dégénérescence du noyau, laquelle peut se faire par caryolyse ou par caryorrhexie. Et ceci permet d'interpréter les images observées par Boris Sokoloff qui, en 1922, signalait dans les cellules vieilles de diverses tumeurs « l'apparition de grains volumineux et massifs qui diffèrent des mitochondries ordinaires, et qui sont parfois en rapport avec la chromatine nucléaire. » Cette chondriolyse paraît liée à une sorte de dissociation de la substance mitochondriale. Les lipoïdes diminueraient progressivement, ce qui abaisserait la tension superficielle des chondriosomes en vertu du principe de Gibbs Thomson, et alors la partie protéique, se répand dans toute la cellule et irait grossir le nombre des débris granulo-grasieux, qui proviennent de la désintégration du cytoplasme. C'est au début de cette période, où la cellule cancéreuse encore munie d'un noyau plus ou moins normal et d'un corps protoplasmique encore assez bien conservé et facile à identifier, que correspondent les descriptions de Lazarus Barlow et de Beckton. On sait que ces auteurs voulaient faire de la disparition du chondriome dans la cellule cancéreuse, le test de leur malignité, en réalité ce n'est que le premier temps de leur déchéance prochaine qui aboutit à une dégénérescence totale.

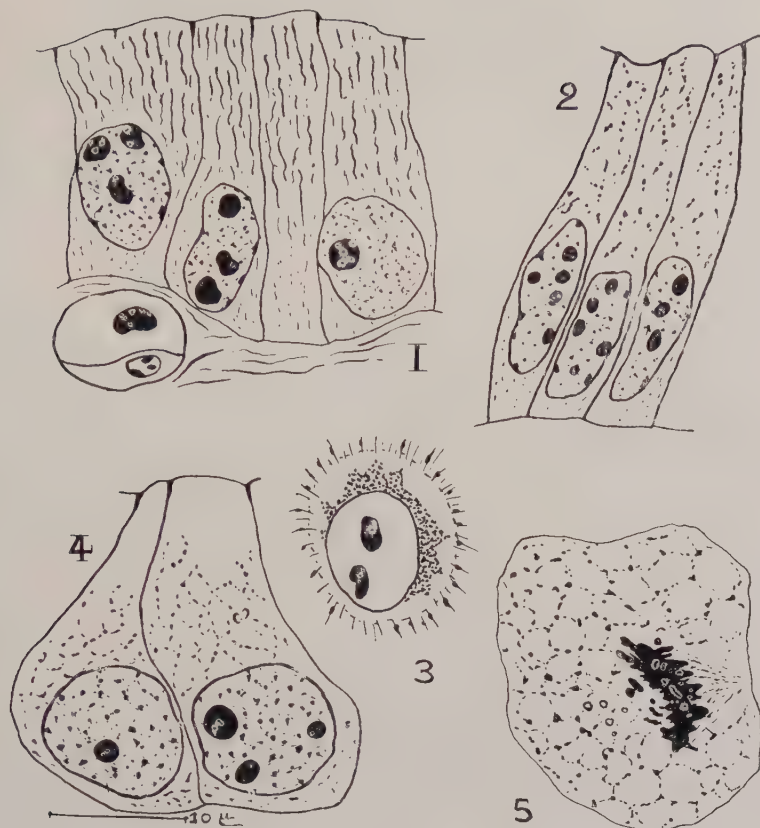


Fig. 1. — Fibro-adenome mammaire. — Chondriome des conduits glandulaires sous forme de chondriocentes longs et flexueux.

Fig. 2. — Epithelioma du corps uterin. — Cellules palissadiques revêtant les tubes glandulaires, au début de la phase atypique.

Fig. 3. — Epithelioma spino-cellulaire. — Cellule avec chondriome granuleux en couronne autour du noyau.

Fig. 4. — Epithelioma glandulaire du sein. — Chondriome granuleux avec quelques mitochondries vacuolisées.

Fig. 5. — Même tumeur. — Dispersions des mitochondries, dont quelques-unes sont vacuolisées, sur les travers du cytoplasme. Section oblique de l'image caryocinétique à la métaphase.

Les préparations sur lesquelles nous avons relevé ces figures, ont été traitées par la méthode de Regaud, sauf celle de la fig. 2 qui a été fixée au formol, mordancée par la technique de Cough-Fulton et colorée par l'hématoxyline au fer.

BIBLIOGRAPHIE¹

- Alagna.** — « Sulla presenza di formazioni mitocondriali negli elementi costitutivi delle tonsille palatine normali ipertrofiche e delle vegetazioni adenoidi », *Arch. Zellf.*, Bd 7, 1911.
- Anitschkow.** — « Ueber Quellungs und Schrumpfungsercheinungen an Chondriosomen », *Arch. Mik. Anat.*, Bd 97, 1923.
- Argaud et Clermont.** — *Le chordome sacro-coxygien*, Toulouse, 1925.
- Bagozzi***. — « Studi sulla fine struttura delle cellule neoplastiche. Nota II. L'apparato mitocondriale (condrioma) », Estratto da *Tumori*, fasc. III, 1933.
- Earg et Sjövall.** — « Studien über Chondriosomen unter normalen und pathologischen Bedingungen », *Zieg. Beitr.*, Bd 62, 1916.
- Baratt.** — « Changes in chondriosome occuring in pathological conditions », *Quar. Journ. Mic. Science*, vol. 58, 1913.
- Beckton.** — « On the absence of Altmann's granules from cells of malignant new growths », *Brith. Med. Journ.*, vol. 2, 1909.
- « On Granules in cells of normal Tissues and new growths », *Brith. Med. Journ.*, vol. 2, 1910.
- « Altmann's granules in reference to mouse tumors », *Arch. of the Midl. Hosp.*, vol. 19, 1910 (cité d'après Bagozzi).
- Benoit.** — « Sur la fixation et la coloration du chondriome », *C. R. Soc. Biol.*, t. 86, 1922.
- Bérard et Dunet.** — « Cancer thyroïdien », *Bibl. du Canc.*, Paris, 1924.
- Borrel.** — « Cytologie du sarcome de Peyton Rous et substance spécifique », *C. R. Soc. Biol.*, t. 94, 1926.
- Chambers.** — « Etudes de microdissection, les structures mitocondriales et nucléaires dans les cellules germinales mâles de la sauterelle », *Cellule*, 1927.

1. Le lecteur voudra bien se reporter aux travaux marqués d'un * pour compléter les indications bibliographiques relatives aux travaux cités et non mentionnés dans cet index.

- Champy***. — « Recherches sur l'absorption et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion », *thèse, Paris*, 1911 et *Arch. Anat. micr.*, t. 13, 1911.
- Cowdry*** (E. V.). — « General cytology », *Univ. of Chicago Press*, 1924.
- * « The reactions of mitochondria to cellular injury », *Arch. of Path. and Lab. Med.* (fab. 1926).
- « Surface film theory of the function of mitochondria (The Rakefeller Institute for medical Research), *The Amer. Nat.* (march 1926).
- Cowdry** (E. V.) et **Cowell** (W. P.). — « Quantitative cytological studies on the renal tubules. II. Mitochondria cytoplasmic ratio », *The Anat. Rec.*, vol. 36, 1927.
- D'Agata**. — « Sur les modifications de l'appareil réticulaire interne de Golgi, dans l'épithélium de la muqueuse gastrique », *Arch. Ital. de Biol.*, 1909.
- Dangeard**. — « Sur la distinction du chondriome des auteurs en vacuome, plastidome et sphérome », *C. R. Acad. des Sciences*, t. 169, 1919.
- Doubrow**. — « Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux des tumeurs du sein », *thèse de médecine, Lyon* 1924.
- Dubreuil**. — « L'appareil mitochondrial dans la lignée cellulaire du lymphocyte à la cellule osseuse », *C. R. Soc. Biol.*, t. 68, 1910.
- « Transformation directe des mitochondries et des chondriocotes en graisse dans les cellules adipeuses », *C. R. Soc. Biol.*, t. 70, 1911.
- « Les Mitochondries dans les cellules adipeuses », *C. R. Soc. Biol.* t. 70, 1911.
- « Le chondriome et le dispositif de l'activité sécrétoire dans les différents stades du développement des éléments cellulaires de la lignée connective descendant du lymphocyte », *Arch. d'Anat. Micr.*, t. 15, 1913.
- Duesberg***. — « Plastosomen, apparato reticolare interno, und chromidial apparat », *Ergebnisse de Merkel et Bonnet*, Bd 20, 1912.
- Faure**. — « Le chondriome », *Arch. Méd. de Toulouse*, février 1913.
- Fauré-Fremiet**. — « Sur les réactions chimiques des mitochondries », *C. R. Soc. Biol.*, t. 6, 1909.
- Fauré-Fremiet, Mayer et Schaeffer**. — « Sur la constitution et le rôle des Mitochondries », *C. R. Soc. Biol.*, t. 66, 1909.
- Favre et Regaud**. — « Les mitochondries des cellules néoplasiques dans le carcinome de la mamelle chez la femme », *C. R. Soc. Biol.*, t. 71, 1911.

- « Sur les mitochondries dans les cellules des sarcomes », *C. R. Soc. Biol.*, t. 74, 1913.
- « Sur les formations mitochondriales dans les cellules néoplasiques des épithéliomes de la peau et des muqueuses dermo-papillaires », *C. R. Soc. Biol.*, t. 74, 1913.
- Forgue et Grynfeldt.** — « Adénome intra-pelvien de l'espace para-rectal », *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'Etude du cancer*, t. 11, juillet 1922.
- Garnier.** — « Présence de formations ergastoplasmiques dans les cellules épithéliomateuses d'une tumeur primitive du foie », *C. R. Soc. Biol.*, t. 56, 1904.
- Giroud*.** — « Recherches sur la nature chimique du chondriome », *Protoplasma*, t. VII, 1929.
- « Les substances à fonction sulfhydryle du protoplasma », *Protoplasma*, t. XII, 1931.
- *« Le chondriome, recherches sur sa constitution chimique et physique », *Arch. d'Anat. micr.*, 1925.
- Golgi.** — « Sur une fine particularité de structure de l'épithélium gastrique et intestinal de quelques vertébrés », *Arch. Italiennes de Biol.*, 1908.
- Goormaghtigh.** — « Le chondriome et l'appareil de Golgi dans les cellules lutéiniques de la chienne », *Bull. d'Hist. Appl.*, tome III, 1926.
- Guilliermond*.** — « Le chondriome », *Actualités scientifiques et industrielles*, 1934.
- *« Le système vacuolaire ou vacuome », *Actualités scientifiques et industrielles*, 1934.
- Grynfeldt et Lafont.** — « Signification histo-physiologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal », *C. R. Soc. Biol.*, t. 85, 1921.
- « Lésions du rein au cours de l'intoxication par le sulfonal chez le lapin », *C. R. Acad. des Sc.*, t. 173, 1921.
- Grynfeldt et Euzière.** — « Recherches sur les variations fonctionnelles du chondriome des cellules des plexus choroïdes chez quelques mammifères », 15^e Réunion de l'Ass. des Anat., Lausanne, 1912.
- Grynfeldt.** — « Les plexus choroïdes chez les blessés de guerre », (Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier, 4 mai 1918, in *Montp. Med.*, t. XL, p. 209).
- Étude cytologique sur la sécrétion de la glande pelvienne du Triton palmé, 26^e Réunion de l'Ass. des Anat., Paris, 1921.
- « Sur la genèse des boules picriphiles dans la glande hypobranchiale de *Murex trunculus* », *Bull. Ac. Sc. et L. de Montpellier*, 1913.
- « Sur le chondriome des cellules du cancer de Flexner-

- Jobling du rat », *Ac. Sc. et L. de Montpellier*, 11 juin 1934.
- « Les modifications du chondriome des cellules de la tumeur de Flexner-Jobling du rat albinos au cours de leur évolution », *C. R. Acad. des Sc.*, Paris, novembre 1934 (à l'impression).
- Grynfeldt et Maury.** — « Les variations du chondriome dans quelques tumeurs malignes humaines et expérimentale (cancer du sein et tumeur de Flexner-Jobling) », *Ac. Sc. et L.*, de Montpellier, nov. 1934 (à l'impression).
- Hassan El Chaffei.** — « Les mitochondries dans le cancer », *thèse de Médecine, Paris*, 1917.
- Hoven.** — « Du rôle du chondriome dans les produits de sécrétion de la glande mammaire », *Anat. Anz.*, vol. 39, 1911.
- Joyet-Lavergne.** — « Sur la mise en évidence des zones d'oxydation dans la cellule animale », *C. R. Soc. Biol.*, tome 110, 1932.
- « Sur le pouvoir oxydant du chondriome dans la cellule vivante », *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, 1932.
- « Contribution à l'étude du pouvoir oxydant du chondriome », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, juillet 1933.
- Konopacki.** — « Sur le comportement des mitochondries au cours du développement de la grenouille », *Bull. d'Hist. Appl.*, t. 4, 1927.
- Laguesse.** — « Ergastoplasme et chondriome dans les cellules sécrétantes séreuses », *Bibliographie Anat.*, t. 21, 1911.
- « Sur le sort des chondriosomes après l'élaboration des grains de sécrétion », *Bull. d'Hist. Appl.*, t. I, 1924.
- Ludford.** — « The cytology of tar tumors », *Proc. of the Roy. Soc. of London*, vol. 98, 1925.
- « The distribution of the cytoplasmic organs in Transplantable Tumour cells with special reference to Dictyokinesis », *Proc. of the Roy. Soc. of London*, vol. 97, 1925.
- « Cells organs during keratinisation in normal and malignant growth », *Quart. Journ. of micr. science*, vol. 69, 1924.
- Mangenot et Emberger.** — « Sur les mitochondries dans les cellules animales et végétales », *C. R. Soc. Biol.*, t. 83, 1920.
- Mulon.** — « Mode de formation du pigment dans la corticale surrénale », *C. R. Soc. Biol.*, t. 72, 1912.
- Parat*.** — « Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme », *thèse de Sc.*, Paris, 1928.
- Perroncito.** — « Condriosome, cronniidi, apparato reticolare interno delle cellule spermatiche », *Arch. Ital. de Biol.*, 1910.
- Policard.** — « Chondriome et vacuome des cellules sarcoma-

- teuses en croissance in vitro », *C. R. Soc. Biol.*, tome 94, 1926.
- « Sur la structure des Mitochondries », *C. R. Soc. Biol.*, t. 61, 1909.
- « Modifications de la cellule hépatique sous l'influence de la congélation », *C. R. Soc. Biol.*, t. 72, 1912.
- « Sensibilité des chondriosomes aux élévations de température », *C. R. Soc. Biol.*, t. 72, 1912.
- Porcelli-Titone.** — « Der mitochondrienapparat der Geschwulstzellen », *Zieglers Beitr.*, tome 58, 1914.
- Prenant***. — « Les mitochondries et l'ergastoplasme », *Journ. de l'Anat. et de la phys. norm. et path.*, mai 1910.
- *« Questions de Biologie cellulaire », *Estratto da Scientia, Revista di Scienza*, 1910.
- Regaud.** — « Participation du chondriome à la formation des grains de ségrégation dans les cellules des tubes contournés du rein chez les ophidiens et les amphibiens », *C. R. Soc. Biol.*, t. 66, 1909.
- Regaud et Mawas.** — « Sur la structure du protoplasme (Engastoplasme, onitochondries, grains de ségrégation) dans les cellules sero-zymogènes des acini et dans les cellules des canaux excréteurs de quelques glandes salivaires », 12^e Réunion, *C. R. de l'Ass. des Anat.*, Nancy, 1909.
- Regaud et Favre.** — « Nouvelles recherches sur les formations mitochondriales de l'épiderme humain à l'état normal et pathologique », *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, 1912.
- Roskin.** — « Vergleichend zytologische Beobachtungen an den Hypernephromen von Meerschweinchen und an dessen Explantaten in vitro », *Archiv. für exp. Zellf.*, Bd XI, 1931.
- « Hypernephromkulturen des Meerschweinchen in vitro », *Zeitschrift für Krebsforschung*, Bd II, 1932.
- Savagnone.** — « Das Golgische Binnennetz un Geschwulstzellen », *Virchow's Archiv.*, 1910.
- Sokoloff.** — « Mitochondries de la cellule maligne », *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 1922.
- Turchini.** — « Coloration vitale du chondriome des cellules cartilagineuses par le bleu de méthylène », *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 1919.
- « De la situation de l'appareil de Golgi dans quelques cellules glandulaires », *Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier*, 1926.
- Veratti.** — « Sulla fine strctura delle cellule di alcuni tumori », *Boll. Soc. med. chir. di Pavia*, t. XXIII, 1909.
- Zweibaum.** — « Recherches cytologiques sur les cellules du sarcome de Rous cultivé », *Arch. Exp. Zellf.*, Bd XIV, 1933.

En ma qualité de Censeur
de Tour, j'ai lu la Thèse
ayant pour titre :

*Le chondriome et son com-
portement dans les cellules
des tumeurs malignes.*
par Pierre MAURY.

Je pense que la Faculté
peut en permettre l'impres-
sion.

Montpellier, le 30 octobre 1934.

Le Professeur,
GRYNFELTT.

Vu :
Montpellier, le 30 octobre 1934.
Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 30 octobre 1934.

Le Recteur,
TAILLIART.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	7
Introduction	9
Chapitre premier. — Le chondriome dans les cellules normales.....	11
Historique.....	11
Morphologie	16
Variations morphologiques.	19
Constitution chimique.....	26
Structure physico-chimique.....	30
Rôle et destinée du chondriome.....	36
Chapitre II. — Le chondriome dans les cellules des tumeurs malignes.....	44
L'existence du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes.....	44
Les variations morphologiques du chondriome dans les cellules des tumeurs malignes.....	50
Recherches personnelles.....	66
Conclusions	73
Planches	76
Bibliographie	77

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux Lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.
